

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 02 DE 2024 Tercera parte

**SESIÓN ORDINARIA 16, 17 Y 20 DE MAYO DE 2024
BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD**

ORDEN DEL DÍA

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 02 de 2024 SEM Segunda parte

3. TEMAS A TRATAR

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 LUTIC TABLETAS 150 MG

Expediente : 19904593
Radicado : 20201058246 / 20211013991
Fecha : 29/01/2021
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2020014193 emitido mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.15, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.15., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo*, para el producto Lutic® lamivudina 150 mg tabletas recubiertas, fabricado por Laboratorios LEGRAND S.A con domicilio en Bogotá, Colombia. frente al producto de referencia 3TC® lamivudina 150 mg tabletas recubiertas, fabricado por GlaxoSmithKline, con domicilio en México.

3.1.7.2 GLIMEPIRIDA 2 MG TABLETA

Expediente : 19927153
Radicado : 20211067650 / 20231126332
Fecha : 12/05/2023
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A
Fabricante : TECNOQUIMICAS S.A

Composición: Cada tableta contiene 2 mg de glimepirida

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002631 emitido mediante Acta No. 15 de 2022 SEM numeral 3.1.7.2, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 15 de 2022, numeral 3.1.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* con comidas y en ayuno, para el producto

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Glimepirida 2 mg tableta, fabricado Tecnoquímicas SA. con domicilio km 23 vía Cali-Jamundí, Valle del Cauca, Colombia. frente al producto de referencia Amaryl® Glimepirida 2 mg tabletas frente al producto de referencia Sanofi-Aventis Farmacéutica Ltda. Rua Conde Domingos Papis 413, Suzano Sao Paulo. Brasil.

3.1.7.3 GLIMEPIRIDA 4 MG

Expediente : 19915564
Radicado : 20211098673 / 20231285213
Fecha : 08/11/2023
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A.
Fabricante : TECNOQUÍMICAS S.A.

Composición: Cada tableta contiene 4 mg de glimepirida

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009126 emitido mediante Acta No. 16 de 2022 SEM numeral 3.1.7.10, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 16 de 2022 SEM numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios *in vitro* que se presentan en el Radicado 20211098673, teniendo en cuenta los siguientes puntos:

- 1. El interesado en respuesta al auto no garantizó el cumplimiento del aseguramiento de la integridad de los datos en su procesamiento, ya que se encuentran inconsistencias en los tiempos relacionados con la secuencia cromatográfica 2 (tabla 6) del folio 19 del Radicado inicial 20211098673 con el folio 32 del Radicado de respuesta al auto 20231285213.**
- 2. Adicionalmente, las fechas de los informes de resultados de validación para pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad (Folio 23 - 115), son inconsistentes con las fechas de realización del estudio y radicación del trámite ante el Invima.**
- 3. Para el parámetro “Influencia del filtro”, que no se encontraba en la validación V01 allegada en el Radicado inicial 20211098673, se allegan descripción, criterio y resultados; mas no datos primarios o cromatogramas que permitan verificar los nuevos datos reportados.**
- 4. No se evidencia que las lecturas se hayan realizado con cada uno de los pH establecidos (1.2, 4.5 y 6.8), sino con un mix de buffers como lo evidencian los ítems 7.3, 7.4.3 y 7.5 de cada uno de los informes allegados. Teniendo en cuenta que en la validación de la metodología utilizada para la cuantificación de los perfiles no se**

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

establece la estabilidad del fármaco la cual podría estar comprometida en ese pH desconocido del mix, ya que podrían formarse especies iónicas desconocidas al pH final del vial, haber reacciones de los excipientes disueltos con las diferentes especies iónicas del mix de pH y precipitar el analito. Además, no se indica el pH final del vial y en el procedimiento allegado no se especifica que éste debe ser medido, lo cual no garantizaría la estabilidad del fármaco y su cuantificación podría ser errada, independientemente que se realice el mismo procedimiento con el estándar. No se allegaron los estudios de estabilidad del fármaco al pH de cuantificación ni soportes científicos que soporten el procedimiento utilizado. Tampoco se allegan resultados de estabilidad de glimepirida para los medios de buffer a los valores de pH 1.2; pH 4.5 y pH 6.8.

5. Así mismo, el parámetro de Precisión intermedia (ítem 7.9) solo se realiza utilizando el medio de control de calidad.
6. Adicionalmente, con relación al requerimiento “3. *Allegar copia del estudio in vivo realizado con el medicamento test glimepirida 2 mg (lote 8J2259A, potencia: 103.9%) fabricado por Tecnoquímicas SA*” Se ratifica que la potencia del biolote (Glimepirida 2 mg, lote 8J2259) es de 103.9%, ya que la potencia del lote de prueba (Glimepirida 4 mg, Lote 8C1050) es de 96.1%, la diferencia de potencia entre ambos es de 7.8% excediendo el máximo permitido por la norma donde en el Numeral 7.3.2, Anexo Técnico 1, Resolución 1124 de 2016 se establece que “... la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%”.

3.1.7.4 CITRATO DE TAMOXIFENO 10 MG TABLETAS

Expediente : 20237748
Radicado : 20221210349 / 20231297162
Fecha : 23/11/2023
Interesado : BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : BLAU FARMACEUTICA S.A

Composición: Cada tableta contiene citrato de tamoxifeno equivalente a 10 mg de tamoxifeno base

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009396 emitido mediante Acta No. 01 de 2023 Conjunta Desabastecimiento SEM-SEMNNIMB numeral 3.1.7.3, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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. 01 de 2023 Conjunta Desabastecimiento SEM-SEMNNIMB numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Sumixifeno® (Tamoxifeno) 10 mg tableta

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recubierta fabricado por Blau Farmacéutica S.A. Avenida Ivo Mario Isaac Pires 7602 Barrio Pedras, Caucaia do alto de Cotia, Sao Paulo – Brasil frente al producto de referencia Novaldex D® (Tamoxifeno) 10 mg tableta recubierta fabricado por AstraZeneca UK Limited Macclesfield - Cheshire - Reino Unido.

El estudio de bioequivalencia *in vivo* se aprueba con un tamaño de lote menor a 100.000 unidades que corresponde a 81.081 comprimidos. Se recuerda al interesado que, a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño del lote industrial sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda (numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

3.1.7.5 CLOBAM 20 MG

Expediente : 20204353
Radicado : 20211113280 / 20241006729
Fecha : 15/01/2024
Interesado : ALKEM LABORATORIES LIMITED
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LIMITED

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de clobazam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011527 emitido mediante Acta No. 14 de 2022 SEM numeral 3.1.7.19, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 14 de 2022 SEM numeral 3.1.7.19, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* para el producto Clobam® (Clobazam 20 mg tabletas) frente al biolote ONFI® 20 mg (Clobazam 20 mg tabletas) productos fabricados por ALKEM LABORATORIES LTDA con domicilio en Senapati Bapat marg, Lower Parel West, Mumbai – India, para un tamaño de lote de 130000 Tabletetas del batch 8I2250I.

Lo anterior teniendo en cuenta lo siguiente:

- Si bien el interesado informa que la exclusión de los pacientes fue debido a que en la muestra basal del segundo periodo se encontraron concentraciones superiores al 5% de la Cmax calculada, que podría ser aceptable conforme a lo estipulado en el numeral 7.2.2 de la Resolución No. 1124 del 2016; sin embargo, la Sala considera que la exclusión de más de la mitad de los voluntarios del estudio para el análisis del metabolito implicó una notoria reducción del poder del mismo, que se evidenció en que los parámetros AUC y Cmax están por fuera del intervalo de aceptación de 80% – 125 %, y por tanto, existe incertidumbre sobre la Bioequivalencia entre los productos analizados Clobam® tableta 20 mg y ONFI® tableta 20 mg.

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7.6 CLOBAZAM TABLETAS 10 MG (CLOBAM 10 MG)

Expediente : 20200924
Radicado : 20211073535 / 20241008173
Fecha : 16/01/2024
Interesado : ALKEM LABORATORIES LIMITED
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LIMITED

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de clobazam

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011544 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.7.13, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto Clobam® (Clobazam tabletas 10 mg) fabricado por Alkem Laboratories Limited, Tehsil Nalagarh, Baddi, Himachal, Pradesh, 173205, India.; frente al producto de referencia Frisium® 10 mg (Clobazam tabletas 10 mg), fabricado por Sanofi – Aventis Australia Pty Ltd.,12-24 Talavera Road, Macquarie Park, NSW 2113.

Lo anterior teniendo en cuenta lo siguiente:

- Si bien el interesado informa que la exclusión de los pacientes fue debido a que en la muestra basal del segundo periodo se encontraron concentraciones superiores al 5% de la Cmax calculada, que podría ser aceptable conforme a lo estipulado en el numeral 7.2.2 de la Resolución No. 1124 del 2016; sin embargo, la Sala considera que la exclusión de más de la mitad de los voluntarios del estudio para el análisis del metabolito implicó una notoria reducción del poder del mismo, que se evidenció en que los parámetros AUC y Cmax están por fuera del intervalo de aceptación de 80% – 125 %, y por tanto, existe incertidumbre sobre la Bioequivalencia entre los productos analizados Clobam® tableta 10 mg y Frisium® 10 mg tableta 10 mg.

3.1.7.7 LAMIVUDINA 300 MG + ABACAVIR (SULFATO) 600 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20203375
Radicado : 20211103038 / 20241007966
Fecha : 16/01/2024
Interesado : LABORATORIOS RICHMOND COLOMBIA S.A.S.
Fabricante : LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F

Composición: Cada tableta recubierta contiene 300 mg lamivudina y 600 mg abacavir

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011000 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.7.9, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.7.9, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Selmivir® (Lamivudina 300 mg/Abacavir (sulfato) 600 mg) tableta recubierta fabricado por Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Provincia de Buenos Aires, Argentina frente al producto de referencia Kivexa® (Lamivudina 300 mg/Abacavir (sulfato) 600 mg) tableta recubierta fabricado por GlaxoSmithKline.ul.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polonia.

3.1.7.8 TIROXIN® 50 MCG

Expediente : 19960116
Radicado : 20201213609 / 20221275308 / 20231214564 / 20241007873
Fecha : 16/01/2024
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de síntesis Química de Fabricación Nacional
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 50 mcg de levotiroxina sódica

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, revisar los argumentos allegados por el interesado mediante Recurso de Reposición a la Resolución No. 2023059417 del 20 de diciembre de 2023, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar se dé continuidad al trámite presentado mediante radicado No. 20201213609.

CONCEPTO: Revisada la información que allegó el interesado mediante Radicado No. 20241007873, en relación con el concepto del Acta No. 5 de 2022 SEM numeral 3.4.3, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta los argumentos del interesado allegados en el recurso de reposición en el sentido que, la información y aclaraciones justifican y confirman el cumplimiento de los parámetros de validación para la metodología analítica desarrollada para el principio activo Levotiroxina, considerando lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, por lo cual esta Sala considera adecuados los perfiles comparativos basados en la proporcionalidad de dosis para el producto Tiroxin® 50 mcg tabletas fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S., frente al biolote Tiroxin® 150 mcg fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S.

La Sala Especializada de Medicamentos recomienda al Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional proceder con la verificación

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los demás requisitos de calidad, respecto al estudio de la modificación solicitada para el producto Tiroxin® 50 mcg.

3.1.7.9 TIROXIN® 125 TABLETAS

Expediente : 19943015
Radicado : 20201200425 / 20221212468 / 20241034981
Fecha : 15/02/2024
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de síntesis Química de Fabricación Nacional
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 125 mcg de Levotiroxina sódica.

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, revisar los argumentos allegados por el interesado mediante Recurso de Reposición a la Resolución No. 2024003442 del 30 de enero de 2024, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar se dé continuidad al trámite presentado mediante radicado No. 20201200425.

CONCEPTO: Revisada la información que allegó el interesado mediante Radicado No. 20241034981, en relación al concepto del Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.19, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta los argumentos del interesado allegados en el recurso de reposición en el sentido que, la información y aclaraciones justifican y confirman el cumplimiento de los parámetros de validación para la metodología analítica desarrollada para el principio activo Levotiroxina, considerando lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, por lo cual esta Sala considera adecuados los perfiles comparativos basados en la proporcionalidad de dosis para el producto Tiroxin® 125 mcg tabletas fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S., frente al biolote Tiroxin® 150 mcg fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S.

La Sala Especializada de Medicamentos recomienda al Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional proceder con la verificación de los demás requisitos de calidad, respecto al estudio de la modificación solicitada para el producto Tiroxin® 125 mcg.

3.1.7.10 TEMAZ® 250 MG TEMAZ® 100 MG TEMAZ® 20 MG

Expediente : 20064165
Radicado : 20191255153 / 20211156733 / 20211246976 / 20221249826 / 20221253410 / 20241021219
Fecha : 31/01/2024
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V

Composición:

- Cada cápsula contiene 250 mg de Temozolomida
- Cada cápsula contiene 100 mg de Temozolomida
- Cada cápsula contiene 20 mg de Temozolomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, revisar los argumentos allegados por el interesado mediante Recurso de Reposición a la Resolución No. 2023058825 del 19 de diciembre de 2023, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar se apruebe la modificación presentada mediante radicado No. 20191255153.

CONCEPTO: Revisados los argumentos allegados en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda ratificar el concepto de negación para los estudios de bioexención por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para cambio de fabricante presentados para los productos Temaz® 250 mg, Temaz® 100 mg y Temaz® 20 mg (Temozolamida) cápsulas fabricado por Hetero Labs Limited Unit V – Block VB con domicilio Sy. No. 439, 440, 441 & 458, TSIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar Dist., India., frente al producto de referencia Temodar® del fabricante Merck Sharp & Dohme Corp, Estados Unidos, New Jersey., del Acta No. 02 de 2023 SEM, Sexta parte, Numeral 3.1.7.16.

Lo anterior, por cuanto lo expresado por el interesado en el recurso de reposición no refuta satisfactoriamente los motivos de la negación:

1. Aunque el reporte de validación analítica identificado con código “EH-MIS/R/22-003”, si tiene alcance a los 3 medios de disolución referenciados en el numeral 10.1.2.1., del Anexo Técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 para IFAs de disolución muy rápida, se constata que este fue ejecutado y aprobado en una fecha posterior (2022) a la realización de los perfiles de disolución comparativos allegados en los reportes: “AD/MIS/R/16/007-00” para Temozolomida 20 mg; “AD/MIS/R/16/008-00” para Temozolomida 100 mg y “AD/MIS/R/16/011-00” para Temozolomida 250 mg, los cuales fueron realizados en el 2016.

La Sala Especializada de Medicamentos, se permite informar que la validación de la metodología analítica es indispensable por cuanto esto garantiza la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados, por ende, esta debe ser previa a la realización de los perfiles de disolución comparativos.

Por lo anterior, el interesado debió presentar nuevos perfiles de disolución comparativos, luego de que desarrollará la validación analítica “EH-MIS/R/22-003”.

2. Se encontró que el reporte de validación analítica “EH-MIS/R/22-003”, no fue desarrollado en las instalaciones de Hetero Labs Limited Unit V – Block VB con domicilio Unit-V, Sy. No. 439, 440, 441 & 458, TSIIC Formulation SEZ, Polepally

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar Dist. (Sitio del fabricante propuesto), sino en el sitio “Analytical Research and Development – APURUPA”, y no se evidenció tampoco certificación de este sitio que dé cumplimiento a lo estipulado en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.

3. Aunque el interesado allegó un protocolo y reporte de la validación analítica, identificados con código “AD5B/AMV/P/15-019” y “AD5B/AMV/R/15-019” respectivamente, los cuales fueron ejecutados en el año 2015 (Folios 205-251 y 408-453 del Radicado inicial 20191255153), se evidenció que este solo se desarrolló para el medio de control de calidad (Agua) en 5 puntos de tiempo: 10, 15, 20, 30 y 45 minutos. En cambio, los perfiles de disolución comparativos, presentados en la Respuesta al Auto (“AD/MIS/R/16/007-00” para Temozolomida 20 mg; “AD/MIS/R/16/008-00” para Temozolomida 100 mg y “AD/MIS/R/16/011-00” para Temozolomida 250 mg), fueron ejecutados en 7 puntos de tiempo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos a los pH 0.1 N HCl, 4.5 y 6.8.
4. Se encontró en el reporte de los perfiles de disolución comparativos a los 3 pH (“AD/MIS/R/16/007-00” para Temozolomida 20 mg; “AD/MIS/R/16/008-00” para Temozolomida 100 mg y “AD/MIS/R/16/011-00” para Temozolomida 250 mg), que estos fueron desarrollados en el domicilio Hetero Labs Limited, Pharma SEZ, Survey No. 410 - 411, Part of 458, Polepally (Village), Jadcherla (Mandal), Mahaboob Nagar (Dist.), Telangana, India (actual fabricante aprobado) y NO en Hetero Labs Limited Unit V – Block VB con domicilio Sy. No. 439, 440, 441 & 458, TSIIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar Dist., India (fabricante propuesto).

3.1.7.11 VOTRIENT® 400 MG

Expediente : 20024563
Radicado : 20211293909 / 20221239496 / 20241043826 / 20241059081
Fecha : 11/03/2024
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Siegfried Barbera S.L

Composición: Cada tableta contiene clorhidrato de pazopanib 433 mg equivalente a de pazopanib base 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011797 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Sexta parte numeral 3.1.7.22, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2023 SEM Sexta parte, Numeral 3.1.7.22., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos del producto Votrient® 400 mg clorhidrato de pazopanib tabletas recubiertas, como soporte de la modificación al registro sanitario, del fabricante Siegfried Barbera con domicilio en Ronda de Santa María, 158 08210, Barberà del Vallès (Barcelona), España., frente al fabricante actualmente aprobado Glaxo Wellcome Operations con domicilio en Ware, UK, Priory Street, ware, SG12 ODJ, Reino Unido.

Se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes.

3.1.7.12 VOTRIENT® 200 MG

Expediente : 20024562
Radicado : 20211293920 / 20221239792 / 20241043895 / 20241059093
Fecha : 11/03/2024
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Siegfried Barbera S.L

Composición: Cada tableta clorhidrato de pazopanib 216,7 mg equivalente a de pazopanib base 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011800 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Sexta parte numeral 3.1.7.23, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2023 SEM Sexta Parte numeral: 3.1.7.23., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos del producto Votrient® 200 mg clorhidrato de pazopanib tabletas recubiertas, como soporte de la modificación al registro sanitario, del fabricante Siegfried Barbera con domicilio en Ronda de Santa María, 158 08210, Barberà del Vallès (Barcelona), España., frente al fabricante actualmente aprobado Glaxo Wellcome Operations con domicilio en Ware, UK, Priory Street, ware, SG12 ODJ, Reino Unido.

Se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes.

3.1.7.13 EVETOR 10 MG TABLETAS

Expediente : 20188582
Radicado : 20201166423 / 20211226953 /20231117502
Fecha CR : 27/10/2021
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.
Fabricante : BDR Pharmaceuticals

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de everolimus

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012006 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.36, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.36, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia código M-19-07 para el producto Evetor® (Everolimus) 10 mg Tabletas de BDR Pharmaceuticals Internationals Pvt.Ltd, frente al producto de Referencia Afinitor® 10 mg tabletas de Novartis Suiza.

Lo anterior por cuanto:

- El interesado no allega estudio de Bioequivalencia en condición postprandial solicitado.
- En relación con el estudio *in vitro* se encuentra que no cumple con los lineamientos establecidos en el numeral 10.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 teniendo en cuenta que:
 - o Los perfiles de disolución del producto test allegados en los folios 2881 a 2887 no fueron comparados frente al biolote (Everolimus 10 mg Tableta, Lote: MEVAN1719).
 - o Los perfiles de disolución deben ser realizados con medio de disolución sin lauril sulfato de sodio agregado.
 - o Debe proporcionar los datos de 12 unidades para cada perfil de disolución realizado.

3.1.7.14 METFORMINA CLORHIDRATO LP 750 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20197337
Radicado : 20211026980 / 20221219817
Fecha : 22/09/2022
Interesado : MEGA LABS S.A
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición: Cada comprimido de liberación prolongada contiene metformina clorhidrato 750 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005725 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEM numeral

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7.21, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 20 de 2021 SEM, numeral 3.1.7.21, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la bioexención por proporcionalidad de dosis del producto Metformina clorhidrato LP 750 mg fabricado por Mega Labs S.A., ubicado en la Ruta 101, Km. 23.500 Canelones, Uruguay; frente al biolote Metformina clorhidrato LP 1000 mg del mismo fabricante.

3.1.7.15 SITAGLIPTINA 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20202773
Radicado : 20211099011 / 20231138131
Fecha : 25/05/2023
Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene sitagliptina fosfato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002633 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.7.2, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioexención *in vitro* para los perfiles de disolución comparativos para cambio de fabricante, del producto Sitagliptina fosfato monohidrato 50 mg tableta recubierta fabricado por Sanofi ve Ticaret Anonim Sirket, con domicilio en Zentiva, k.s. Lüleburgaz, Turquía; frente al producto Sitagliptina fosfato monohidrato 100 mg tableta recubierta, fabricado por Sanofi Cali – Colombia.

3.1.7.16 NIBSUTIB® SUNITINIB 25 MG CÁPSULAS

Expediente : 20200318
Radicado : 20211066457 / 20231236207
Fecha : 04/09/2023
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES SAS
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición: Cada cápsula contiene sunitinib malato equivalente a sunitinib 25 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023005776 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 SEM numeral 3.1.7.3, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 12 de 2022 SEM numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Nibsutib® Sunitinib malato 25 mg cápsulas fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Limited - Unit VII, ubicado en Plot No. P1 to P9, Phase III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046, Andhra Pradesh, India, frente al biolote Nibsutib® Sunitinib malato 50 mg cápsulas del mismo fabricante.

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

Expediente : 20198914
Radicado : 20211166342 / 20231254331
Fecha : 27/09/2023
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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023007179 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.7.6, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.7.6, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioexención del producto Crisom® 50 mg tabletas recubiertas (sitagliptina fosfato monohidrato 50 mg tabletas recubiertas) fabricado por Altea Farmacéutica S.A, con domicilio en Calle 10 No. 65 – 28. Bogotá D.C.; frente al producto de referencia Januvia® (Sitagliptina fosfato monohidrato 25 mg) tabletas recubiertas, fabricado por Merck Sharp & Dohme, Reino unido.

3.1.7.18 NIBSUTIB® SUNITINIB 50 MG CÁPSULAS

Expediente : 20200226
Radicado : 20211065156 / 20211067728 / 20231284136

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 08/11/2023
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES SAS
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición: Cada cápsula contiene sunitinib malato equivalente a sunitinib 50 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023008981 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 SEM numeral 3.1.7.2, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 12 de 2022, numeral 3.1.7.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en ayuno para el producto Nibsutib® Sunitinib malato 50 mg cápsulas fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Limited - Unit VII, ubicado en Plot No. P1 to P9, Phase III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District 530046, Andhra Pradesh, India, frente al producto de referencia Sutent® Sunitinib malato 50 mg cápsulas fabricado por Pfizer.

3.1.7.19 NOVADROX® OD

Expediente : 19986730
Radicado : 2017163402 / 2017171516 / 20231274711
Fecha : 24/10/2023
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de cefadroxilo usp equivalente a cefadroxilo anhidro 1000 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023003979 emitido mediante Acta No. 09 de 2018 SEM numeral 3.1.7.4, para continuar con 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 y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante Acta No. 09 de 2018 SEM numeral 3.1.7.4, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Novadrox® OD (cefadroxilo tabletas de liberación prolongada 1000 mg) fabricado por Lupin Limited frente al producto de referencia Duricef® cápsulas (cefadroxilo 500 mg cápsulas de liberación inmediata).

Lo anterior, por cuanto:

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. El medicamento comparador utilizado en el estudio (cefadroxilo 500 mg liberación inmediata) tiene una concentración y liberación diferente al medicamento test (cefadroxilo 1000 mg liberación prolongada). Por lo tanto, no se da cumplimiento al numeral 7.1.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 que indica que el producto de comparación debe ser un producto de liberación modificada equivalente farmacéutico.
2. Los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia allegados en la respuesta al Auto están por fuera del rango de aceptación de bioequivalencia de 80-125%.
3. No se allegó el estudio en ayuno teniendo en cuenta lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.1.4., respecto a que para los productos de liberación modificada de administración oral se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones postprandiales.
4. La determinación del tamaño muestral se realizó asumiendo un total de sujetos de 18 sin tener en cuenta que el número de sujetos necesarios para un estudio de bioequivalencia (BE) se determina por: • *La varianza del error (coeficiente de variación) asociado con los parámetros primarios a estudiar y estimado a partir de un experimento piloto, a partir de estudios previos o de los datos publicados;* • *El nivel de significancia elegido (5%);* • *La potencia estadística deseada;* • *La desviación media del producto de comparación compatible con bioequivalencia (BE) y con seguridad y eficacia;* • *La necesidad de que el intervalo de confianza del 90% alrededor de la relación media geométrica esté dentro de los límites de bioequivalencia (BE), normalmente 80-125%, para los datos transformados logarítmicamente. El número de sujetos a ser reclutados para el estudio debe ser estimado considerando las normas que se deben cumplir usando un método adecuado [por ejemplo. Julious 2004 (7)].* Por lo tanto, no se da cumplimiento al numeral 7.2.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
5. El centro con sede en India (en el cual se desarrolló el estudio) no se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia durante el desarrollo del estudio. Por lo tanto, no se da cumplimiento al artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

La Sala señala que, dado que los estudios iniciales que demostraron eficacia y seguridad se llevaron a cabo con la forma de liberación convencional, una nueva forma de liberación modificada debe demostrar eficacia y seguridad con estudios clínicos en pacientes.

3.1.7.20 PEXIVAN® 10 MG

Expediente : 20208394
Radicado : 20211176469 / 20231284167
Fecha : 08/11/2023
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : LABORATORIOS LEGRAND S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de rivaroxabán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009127 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.25, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.25., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia del producto Pexivan® 10 mg tabletas recubiertas fabricado por Laboratorios Legrand S.A, con domicilio en Calle 19 No. 68B – 50. Bogotá D.C.; frente al producto de referencia Xarelto® 10 mg tabletas recubiertas, fabricado por Bayer México S.A. de C.V., México.

3.1.7.21 ZAVIA – MICOFENOLATO SÓDICO EQUIVALENTE A ÁCIDO MICOFENÓLICO

Expediente : 20209058
Radicado : 20211165636 / 20231336884
Fecha : 21/12/2023
Interesado : AVALON PHARMACEUTICAL S.A.
Fabricante : CONCORD BIOTECH LIMITED

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta gastroresistente

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023010569 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.7.8, para continuar con 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 y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para los estudios *in vivo* mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta Parte, numeral 3.1.7.8, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la negación tanto para los estudios *in vivo* como *in vitro* que se presentan en el Radicado 20211165636, teniendo en cuenta los siguientes puntos:

Estudios *in vivo* en ayunas y postprandial de Micofenolato 360 mg tableta gastro-resistente fabricado por CONCORD BIORTECH LIMITRED, con domicilio en 297-298/2p Siyawada, Valthera Ahmedabad, Gujarat, 382225, India frente al producto de referencia MIFORTIC fabricado por Novartis Pharma, Suiza.

- **Códigos de los estudios: ARL/15/641 y ARL/18/421**
- **Centro: Accutest Research Laboratories**
- **Interesado: AVALON PHARMACEUTICAL SA**

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se allega una justificación sobre el punto 4 del Auto “*Para el estudio en ayunas – ARL/15/641 justificar por qué no se muestreó hasta las 72 horas según se indica en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.4.5.*”

Sobre el punto 6 del Auto “*Respecto a la validación bioanalítica allegar resultados del parámetro integridad de la dilución*”, no se allega en la respuesta ni en el anexo al expediente los datos primarios, no se adjunta el formato No BAL/002/00/FM08 “*Preparation of dilution QC simples*” (en el que según el folio 1167 punto 10.2.9.5.8.1.4. y folio 1193 del protocolo allegado se debe encontrar la información correspondiente a la preparación de las diluciones) y no se adjuntan los soportes cromatográficos (mínimo el 20% del total de la validación).

No se aclara el punto 7 del Auto “*Aclarar si el fabricante del producto de estudio contaba con certificación BPM vigente al momento de realización del estudio de Bioequivalencia, es decir para el año 2017. Adicionalmente, allegar el respectivo soporte.*”, ya que en la carta de la FDA se informa que la aprobación del ANDA para el producto se da el 11 de abril de 2019. Adicionalmente, en el folio 5385 de la información allegada en el Radicado inicial, se evidencia que la visita de la FDA se realizó del 13 al 16 de noviembre de 2017. Lo que es posterior a la fecha de fabricación del producto de estudio (febrero 2017) y al estudio en ayunas (16 de abril al 19 de mayo 2017.)

Adicionalmente, el certificado de BPM de la India allegado indica una inspección el 30/11/2017 y una fecha de expedición del 05/01/2018. Lo que es posterior a la fecha de fabricación del producto de estudio (febrero 2017) y al estudio en ayunas (16 de abril al 19 de mayo 2017.)

Finalmente, al indagar sobre las inspecciones realizadas al fabricante, se encuentra en la página de la FDA que CONCORD BIOTECH LIMITED con dirección 297-298-2p, Siyawada, Valthera Ahmedabad, Gujarat 382225 India; cuenta con 2 certificaciones a la planta (2018 y 2023) y ambas son posteriores a la fabricación de los productos de estudio y al estudio ARL/15/641.

Estudios de bioequivalencia in vitro para el producto Micofenolato 180 mg tableta gastro resistente fabricado por CONCORD BIORTECH LIMITRED, con domicilio en 297-298/2p Siyawada, Valthera Ahmedabad, Gujarat, 382225, India frente al biolote de Micofenolato 360mg tableta gastro resistente.

No se da respuesta satisfactoria al punto 8 del Auto “*Aclarar el método analítico empleado en el estudio de perfiles de disolución realizado para el producto ácido micofenólico 180 mg tabletas. Adicionalmente, justificar la validez de los resultados obtenidos en los perfiles de disolución realizados en el medio de control de calidad para ácido micofenólico 180 mg tabletas, teniendo en cuenta que la fecha de realización de los perfiles de disolución es 05/05/2017 y la fecha de validación del método de disolución es 12/07/2018 según reposa en folios 5735-5763.*”, toda vez que no adjuntan los datos primarios, ni los respectivos soportes instrumentales del método de cuantificación por espectroscopia UV/VIS de los perfiles de disolución comparativos (mínimo el 20% del total de la validación analítica).

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adicionalmente, al comparar la validación allegada en la respuesta al Auto (VALR/013-00 de 2016) con la validación allegada en el Radicado inicial (VALR/013-01 de 2018) se encuentran diferencias (que no son solo de formato o correcciones tipográficas).

Finalmente, la bioexención por proporcionalidad de dosis es dependiente de la aprobación de los estudios *in vivo* (ARL/15/641 y ARL/18/421) y en el presente concepto se recomienda la negación de estos.

3.1.7.22 TOPIRAMATO 25 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20202318
Radicado : 20211090572 / 20241011404
Fecha : 19/01/2024
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.
Fabricante : CADILA HEALTHCARE Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 25 mg de topiramato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023010925 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.7.8, para continuar con 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 y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.7.8, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Tomzy® (topiramato) 25 mg tabletas fabricado por CADILA HEALTHCARE Ltd. Plot No. 417, 419, 420, Sarkhej-Bavla N.H.No. 8A, Village Moraiya, Tal Sanand, Dist. Ahmedabad -382 210, India, frente al producto de referencia Topamax® (topiramato) 25 mg tabletas fabricado por Janssen-Cilag, Farmacéutica Ltda. Brasil.

3.1.7.23 GLIMET XR 1000 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA GLIMET XR 750 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA GLIMET XR 500 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20200996
Radicado : 20211074482 / 20241011040
Fecha : 19/01/2024
Interesado : DISTRIBUIDORA SICMAFARMA S.A.S
Fabricante : MEDREICH LIMITED

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Metformina clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 750 mg de Metformina clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg de Metformina clorhidrato

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023010875 emitido mediante Acta No. 12 de 2022 SEM numeral 3.1.7.1, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del 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 encuentra que:

GLIMET® XR 1000 mg Tabletas de liberación prolongada:

1. Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vivo* mediante el Acta No. 12 de 2022 SEM, numeral 3.1.7.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayunas en dosis única, en condiciones postprandiales en dosis única y en condiciones postprandiales en dosis múltiples (Estado estacionario), del producto Glimet® XR Metformina Clorhidrato 1000 mg Tabletas de liberación prolongada, fabricado por Medreich Limited, Unidad III, con domicilio en 4/3, Avalahalli Anjanapura Post Bangalore-560062, India., frente al producto de referencia Glucophage® SR (Metformina Clorhidrato) 1000 mg Tabletas de liberación prolongada, fabricado por Merck KGaA, con domicilio en Frankfurter Str. 250, 64293, Darmstadt, Alemania.

GLIMET® XR 750 mg Tabletas de liberación prolongada:

2. Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vivo* mediante el Acta No. 12 de 2022 SEM, numeral 3.1.7.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones postprandiales en dosis única, del producto Glimet® XR Metformina Clorhidrato 750 mg Tabletas de liberación prolongada, fabricado por Medreich Limited, Unidad III, con domicilio en 4/3, Avalahalli Anjanapura Post Bangalore-560062, India., frente al producto de referencia Glucophage® SR (Metformina Clorhidrato) 750 mg Tabletas de liberación prolongada, fabricado por Merck KGaA, con domicilio en Frankfurter Str. 250, 64293, Darmstadt, Alemania.

GLIMET® XR 500 mg Tabletas de liberación prolongada:

3. Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vivo* mediante el Acta No. 12 de 2022 SEM, numeral 3.1.7.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones postprandiales en dosis única, del producto Glimet® XR Metformina Clorhidrato 500 mg Tabletas de liberación prolongada,

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fabricado por Medreich Limited, Unidad III, con domicilio en 4/3, Avalahalli Anjanapura Post Bangalore-560062, India., frente al producto de referencia Glucophage® SR (Metformina Clorhidrato) 500 mg Tabletas de liberación prolongada, fabricado por Merck Serono Ltd., con domicilio en Bedfont Cross, Stanwell Road, Feltham, Middlesex, TW14 8NX, Reino Unido.

Toda vez que el interesado argumenta con base a Guías internacionales de referencia para Colombia, como la Agencia Europea de Medicamentos, EMA (*Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms*), la no necesidad de presentar estudios en ayunas para las concentraciones de 750 mg y 500 mg, se recomienda que la administración de los productos Glimet® XR 750 mg y 500 mg tabletas de liberación prolongada, sea únicamente con alimentos. Teniendo en cuenta lo anteriormente señalado, se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la evaluación de los demás requisitos allegados, entre ellos, las artes del producto Glimet® XR 750 mg y 500 mg.

Frente a los perfiles de disolución comparativos allegados y de acuerdo con lo informado por el interesado en respuesta al Auto 2023010875, estos fueron realizados como datos complementarios que confirman la idoneidad de los estudios de bioequivalencia *in vivo* presentados conforme a lo señalado en la Agencia Europea de Medicamentos, EMA (*Guideline on quality of oral modified release products*). Lo anterior, dando cumplimiento al Numeral 7.8, Anexo Técnico 1, de la Resolución 1124 de 2018: “(...) Además es necesario reportar los resultados de los ensayos de disolución *in vitro* realizados a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y en el medio de control de calidad QC, si es diferente”. Por lo anterior, se entiende que estos no fueron realizados bajo el enfoque de bioexención por proporcionalidad de dosis conforme al numeral 10.3 del Anexo Técnico 1, de la Resolución 1124 de 2016.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 CLADRIBINA TABLETAS

Radicado : 20241098885
Fecha : 24/04/2024
Interesado : MERCK S.A.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, dar respuesta a la solicitud del interesado, referente a:

- Inclusión de Cladribina Tabletas en el listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudio de Bioequivalencia (BE).
- La designación de Mavenclad® como producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir CLADRIBINA tabletas en el Listado del Anexo Técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 de los medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia. El producto de referencia es Mavenclad® del fabricante MERCK.

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Siendo las 16:00 del día 20 de mayo de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16