

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 02 DE 2024 Quinta parte

**SESIÓN ORDINARIA 11, 13 Y 13 DE SEPTIEMBRE 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. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 02 de 2024 SEM Tercera parte

3. TEMAS A TRATAR

Acta No. 02 de 2024 SEM Quinta 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 LAMOTRIGINA 200 MG

Expediente : 20060310
Radicado : 20211042111 / 20221183872
Fecha : 18/08/2022
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A
Fabricante : TECNOQUIMICAS S.A

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2022006185 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 SEM numeral 3.1.7.11, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia *in vivo* para el producto Lamotrigina 200 mg (tabletas dispersables) frente al biolote Lamictal® 200 mg (Lamotrigina 200 mg tabletas dispersables) productos fabricados por TECNOQUÍMICAS S.A. con domicilio en Cali – Colombia, para un tamaño de lote de 50.000 Tabletas del batch EX1D19.

Lo anterior teniendo en cuenta lo siguiente:

No dio respuesta satisfactoria al requerimiento de “Indicar cómo se realizó el cálculo el tamaño muestral”, ya que si bien el interesado indicó el uso de un método estadístico (Jolius) para el cálculo del tamaño de muestra, este no coincide con los valores calculados por la entidad, que arrojan un tamaño de muestra mínimo de 60 sujetos, por lo cual no se dio cumplimiento con los numerales 7.1.2 que establece que “El número de sujetos debe ser derivado de cálculos estadísticos(...)” y el numeral 7.2.1 “El número de sujetos a ser reclutados para el estudio debe ser estimado considerando las normas que se deben cumplir usando un método adecuado [vea, por ejemplo. Julious 2004 (7)].(...)”

No se evidenció soportes cromatográficos de la validación bioanalítica, los cuales garantizan la trazabilidad de los resultados del reporte bioanalítico, por consiguiente, no fue posible corroborar la validez de estos; menos aún, los soportes cromatográficos de los pacientes que participaron en el estudio de bioequivalencia *in vivo*, código: 010-11. Por lo expuesto anteriormente, no se dio cumplimiento a lo indicado en el numeral 7.5 del Anexo Técnico 1, de la Resolución 1124 de 2016: “(...) Los resultados de la determinación de la muestra se deben describir en el informe analítico, junto con la calibración y los resultados de la muestra de control de calidad, reinyecciones y reintegraciones (si existen) y un número representativo de cromatogramas de muestra.”, y en la Circular 1000-113-18 para la Presentación de los cromatogramas en el estudio: **“Para cumplir con este requisito se deben allegar únicamente el 20% de los cromatogramas de la validación y el 20% de los**

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

cromatogramas del estudio. Estos son el soporte de la respuesta instrumental de la validación y/o estudio y el dato obtenido de estos, permite realizar una trazabilidad de los resultados presentados en las tablas resumen y así corroborar la validez de los mismos.

La información allegada a través de ellos debe ser legible y completa, es decir, debe contener fecha y hora de inyección, identificación de la muestra, nombre del analito analizado, si es por HPLC-MS/MS el valor del ion precursor, ion producto, tipo de muestra, los parámetros de integración completos, tiempo de retención, área, altura”. (Subrayado fuera de texto original).

No se evidenció soportes de los eventos ocurridos en el estudio lo cual no da cumplimiento al numeral 7.8. de la Resolución 1124 de 2016, la cual establece: “Numeral 7.8 Informe de resultados. El informe de un estudio de bioequivalencia (BE) debe proporcionar la documentación completa incluyendo protocolo, realización y evaluación (...). Todos los eventos adversos ocurridos durante el estudio se comunicarán, junto con la clasificación de los acontecimientos, realizada por el médico. Además, se debe reportar cualquier tratamiento dado para hacer frente a eventos adversos.”

Aun cuando el interesado declara que los soportes cromatográficos y reporte de eventos adversos de los pacientes quienes participaron en el estudio de bioequivalencia in vivo, código 010-11 NO está disponible ya “este estudio fue realizado en el CIDEIM en la época en la que contaban con el servicio de estudios de Bioequivalencia y, a pesar de que se ha intentado en múltiples ocasiones recuperar los archivos primarios esto no ha sido posible y más aún en el caso de los cromatogramas”, no es aceptable esta justificación puesto que, por integridad de la información, deben contar con copia de respaldo específicamente data back-up de los datos originales del estudio, en caso de ser requeridos por la agencia regulatoria. Es importante recalcar que, el INVIMA, podrá solicitar la documentación/información que considere necesaria para la evaluación de la solicitud.

3.1.7.2 KLARICID® UD

Expediente : 20086452
Radicado : 20201258837 / 20221229322
Fecha : 30/09/2022
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S.
Fabricante : ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.

Composición: Cada tableta de liberación controlada contiene claritromicina 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación controlada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2022006178 emitido mediante Acta No. 03 de 2022 SEM numeral 3.1.7.1, para continuar con la aprobación de la información propia de seguridad y eficacia, incluyendo estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad. Así mismo, solicita que sea establecido como producto de referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 03 de 2022 SEM numeral 3.1.7.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Claritromicina 500 mg tableta de liberación controlada, fabricado por Abbot Laboratories Limited UK con domicilio en Reino Unido, frente al producto Claritromicina 250 mg tableta liberación inmediata fabricado por Abbot Laboratories Limited UK con domicilio en Reino Unido. Lo anterior, por cuanto no se allegó la validación completa de la metodología analítica, esto teniendo en cuenta que en la validación de la metodología analítica allegada No. 1.95/08, 1.95/12, 1.95/13 no se evidencia el cálculo de los parámetros de validación la sensibilidad, especificidad, selectividad, reproducibilidad. No allegan la estabilidad del fármaco en la matriz en las condiciones de almacenamiento, en el instrumento ni la influencia de los ciclos de congelación/descongelación. Adicionalmente, el interesado no allega un documento que certifique que el producto de prueba y el de referencia cumplen con las especificaciones de calidad al momento de la realización del estudio.

**3.1.7.3 PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 1.5 mg
PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 0.75 mg
PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 3.0 mg
PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 4.5 mg**

Expediente : 20200925
Radicado : 20211073579 / 20231274871
Fecha : 24/10/2023
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : FERRER INTERNACIONAL S.A

Composición: Cada tableta de liberación prologada contiene 1,5 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023008448 emitido mediante Acta No. 15 de 2022 SEM numeral 3.1.7.8, 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 la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* con códigos PRA-BEMD-07-ITQ/11, PRA-BESD-03-ITQ/11 y PRA-BEFI-04-ITQ/11 correspondientes a los productos *Pramipexol tabletas de liberación prolongada en la concentración de 0.75 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 0.52 mg de pramipexol base y Pramipexol tabletas de liberación prolongada en la concentración de 4.5 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 3.15 mg de pramipexol base* fabricados por LABORATORIOS FERRER INTERNATIONAL y allegados por el interesado PROCAPS SA, dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para estos estudios mediante el Acta No. 15 de 2022 SEM numeral 3.1.7.8.

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

Lo anterior, se aprueba con los tamaños de lote de los productos *Pramipexol tabletas de liberación prolongada en la concentración de 0.75 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 0.52 mg de pramipexol base y 4.5 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 3.15 mg de pramipexol* son de 100.000 y 60.000 unidades, respectivamente; por lo que se recuerda al interesado que, según la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.3.1 “*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.*”

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* PRA-BESD-18-ITQ/12 correspondiente al producto *Pramipexol tabletas de liberación prolongada en la concentración de 0.375 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 0.26 mg de pramipexol base*, ya que en la respuesta al numeral 1.1 del Auto No. 2023008448, el interesado expresa que la solicitud presentada no aplica para dicha concentración.

Finalmente, la Sala recomienda la negación para los estudios *in vitro* que se presentan con el Radicado 20211073579 para los productos *Pramipexol tabletas de liberación prolongada en las concentraciones 1.5 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 1.05 mg de pramipexol base y 3 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 2.1 mg de pramipexol base*, teniendo en cuenta los siguientes puntos:

1. Los perfiles presentados no cumplen con los requerimientos establecidos en el numeral 10.3.2.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 “*las concentraciones inferiores de la serie se les puede conceder bioexención si presentan perfiles de disolución similares a los de la mayor concentración, $f_2 \geq 50$, en tres tampones de pH diferentes (entre pH 1.2 y 7.5) y en los medios de control de calidad establecidos*”. Toda vez que no se realizaron los estudios *in vitro* utilizando la mayor concentración (4.5 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 3.15 mg de pramipexol base) como comparador para la concentraciones inferiores (1.5 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 1.05 mg de pramipexol base y 3 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 2.1 mg de pramipexol base), a pesar de que el estudio *in vivo* PRA-BEMD-07-ITQ/11 se realizó tanto con la concentración de 0.52 como de 3.15 mg.
2. Con respecto a las condiciones de disolución, aunque se justifica el uso de una velocidad de 100 rpm con el Aparato II – paletas (cuando la normativa específica 50 rpm) en la página 49 del desarrollo farmacéutico, no se justifica el uso de pH 1 en lugar de pH 1.2. en adelante, ni se presentan validaciones para los pH 1 ni 4.5 y no se presentan perfiles de disolución comparativos en medio de control de calidad.
3. No se evidenciaron los soportes cromatográficos de los perfiles de disolución comparativos, los cuales garantizan la trazabilidad de los resultados del reporte, por consiguiente, no fue posible corroborar la validez de los mismos. Por lo expuesto anteriormente, no se dio cumplimiento a lo indicado en la Circular 1000-113-18 para la presentación de los cromatogramas en el estudio: “*Para cumplir con este requisito se deben allegar únicamente el 20% de los cromatogramas de la validación y el 20% de los*

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

cromatogramas del estudio. Estos son el soporte de la respuesta instrumental de la validación y/o estudio y el dato obtenido de estos, permite realizar una trazabilidad de los resultados presentados en las tablas resumen y así corroborar la validez de los mismos. La información allegada a través de ellos debe ser legible y completa, es decir, debe contener fecha y hora de inyección, identificación de la muestra, nombre del analito analizado, si es por HPLC-MS/MS el valor del ion precursor, ion producto, tipo de muestra, los parámetros de integración completos, tiempo de retención, área, altura”.

4. No se allega el certificado de análisis de las concentraciones de 1.5 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 1.05 mg de pramipexol base y 3 mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato, equivalente a 2.1 mg de pramipexol base que permitan tener información como potencia, tamaño de lote, fecha de fabricación y fecha de vencimiento; y no se allegan datos que permitan establecer la fecha de realización de los perfiles; sin embargo, en el encabezado aparece “Pramipexole 0.26, 0.52, 1.05, 1.57, 2.1, 2.62, 3.15 mg prolonged-release tablet EU-07/2016-v.0000” lo que permite concluir que los perfiles se realizaron en el 2016, lo que lleva a que no se justifica el uso de un biolote que se encontraba posterior a su fecha de caducidad (06/2012).
5. El interesado allega únicamente la validación para buffer fosfato a pH 6.8, en la que no allegan información de datos primarios que permitan establecer fechas de validación; sin embargo, en el encabezado se indica “ Pramipexole 0.26, 0.52, 1.05, 1.57, 2.1, 2.62, 3.15 mg prolonged-release tabletsEU-11/2017-v.0000”, por lo que se asume que la validación es del 2017 lo que es posterior a los perfiles de disolución presentados (que se asumen del 2016 por la información de su encabezado, ya que tampoco contaban con datos primarios).
6. La validación no cuenta con la evaluación del parámetro “Efecto del filtro”, no se presenta una justificación para separar el parámetro de linealidad en 2 pruebas independientes, no justifican la modificación en el valor de aceptación del RSD para la repetibilidad de la dosis de 0.26 mg a 180 minutos (pasa de 5% a 10% al no cumplir el parámetro establecido en el protocolo), aunque suponen que esto se da por la baja concentración, no se allega una investigación y posterior conclusión de la desviación (página 19 del informe de la validación); no justifican la modificación en el valor de aceptación del RSD para la precisión intermedia de la dosis de 0.26 mg a 180 minutos, 480 minutos y RSD total (medición de los 18 vasos), que pasa del 5% a 10% al no cumplir el criterio de aceptación inicial, aunque suponen que esto se da por la baja concentración, no se allega una investigación y posterior conclusión de la desviación (página 21 del informe de la validación).
7. No se allega la validación a los pH 1, 4.5 ni medio de control de calidad.
8. No se evidenció que allegaran soportes cromatográficos de la validación analítica, los cuales garantizan la trazabilidad de los resultados del reporte bioanalítico, por consiguiente, no fue posible corroborar la validez de los mismos. Por lo expuesto anteriormente, no se dio cumplimiento a lo indicado en la Circular 1000-113-18 para la Presentación de los cromatogramas en el estudio: **“Para cumplir con este requisito se deben allegar únicamente el 20% de los cromatogramas de la validación y el 20% de los cromatogramas del estudio. Estos son el soporte de la respuesta instrumental de la**

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

validación y/o estudio y el dato obtenido de estos, permite realizar una trazabilidad de los resultados presentados en las tablas resumen y así corroborar la validez de los mismos. La información allegada a través de ellos debe ser legible y completa, es decir, debe contener fecha y hora de inyección, identificación de la muestra, nombre del analito analizado, si es por HPLC-MS/MS el valor del ion precursor, ion producto, tipo de muestra, los parámetros de integración completos, tiempo de retención, área, altura". Por ende, no es aceptable la justificación que se presenta en el folio 30 de la respuesta al auto para el punto 1.32, puesto que, por integridad de la información, deben contar con copia de respaldo específicamente data back-up de los datos originales del estudio, en caso de ser requeridos por la agencia regulatoria. Es importante recalcar que, el INVIMA podrá solicitar la documentación/información que considere necesaria para la evaluación de la solicitud.

Por último, 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, y ya que se exige la presentación de los perfiles "en tres tampones de pH diferentes (entre pH 1.2 y 7.5) y en los medios de control de calidad establecidos" (numeral 10.3.2.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016), la validación en cada uno de los medios es necesaria para la evaluación de los estudios *in vitro*.

3.1.7.4 NUVYOR® 25 MG CAPSULA

Expediente : 20203343
Radicado : 20211102759 / 20231329570
Fecha : 13/12/2023
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA SAS
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO LTDA

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023008824 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.7.10, 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 para el estudio *in vivo* mediante Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto NUVYOR® (Lenalidomida) 25 mg cápsula fabricado por Lotus Pharmaceutical Co., Ltd., Sinsing Village, No. 30 Chenggong 1st Rd., Nantou City, Nantou County, 54066 Taiwán frente al producto de referencia Revlimid® (Lenalidomida) 25 mg cápsula fabricado por Celgene Europe Limited, 1 Longwalk, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, United Kingdom.

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para los estudios de bioequivalencia *in vitro* mediante Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia *in vitro* por sistema de clasificación biofarmacéutica para los productos de Lenalidomida 5 mg cápsula, Lenalidomida 10 mg cápsula y Lenalidomida 15 mg cápsula fabricado por Lotus Pharmaceutical Co., Ltd., Sinsing Village, No. 30 Chenggong 1st Rd., Nantou City, Nantou County, 54066 Taiwán

Lo anterior, por cuanto:

1. El interesado indica que la Lenalidomida está clasificada como BCS clase I folio 0402, sin embargo, no allegan pruebas de solubilidad en 250 mL o menos de medio acuoso en el rango de pH de 1.2 a 6.8 con un mínimo de tres determinaciones repetidas de solubilidad a cada condición de pH, referenciado en el numeral 10.1.1.1. del Anexo Técnico 1, Resolución 1124 de 2016.
2. El interesado indica que la Lenalidomida está clasificada como BCS clase I folio 0402, sin embargo, no allegan datos de apoyo o información de literatura publicada del IFA (Lenalidomida) sobre la permeabilidad conforme el numeral 10.1.1.2. del Anexo Técnico 1, Resolución 1124 de 2016.
3. No allegan las validaciones analíticas que soporten los resultados obtenidos de los perfiles de disolución comparativos a pH 1.2, 4.5, 6.8 presentados, donde se incluya la evaluación de los parámetros: especificidad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad; o los parámetros indicados, según los lineamientos de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia.

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.

3.1.7.5 VALUDAR DUO® (TAMSULOSINA 0.4 mg + DUTASTERIDA 0.5 mg)

Expediente : 20204199
Radicado : 20211112053
Fecha : 10/06/2021
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : LABORATORIOS LEON FARMA S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 0,4 mg tamsulosina, 0,5 mg de dutasterida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 02 de 2024 SEM Quinta 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. 2023011008 emitido mediante Acta No. 14 de 2022 SEM numeral 3.1.7.23, 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 para el estudio *in vivo* mediante Acta No. 14 de 2022 SEM numeral 3.1.7.23, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Valudar DUO® (Tamsulosina 0.4 mg + Dutasterida 0.5 mg) cápsula dura fabricado por Laboratorios León Farma, S.A., España frente al producto de referencia Duodart® (Tamsulosina 0.4 mg + Dutasterida 0.5 mg) cápsula dura GlaxoSmithKline GmbH & Co., Alemania.

3.1.7.6 RIVAROX® 20 mg

Expediente : 20208439
Radicado : 20211159952 / 20241034701
Fecha : 15/02/2024
Interesado : PROCAPS S.A.
Fabricante : MICRO LABS LIMITED

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de rivaroxabán.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023012766 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.5, 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 para los estudios *in vivo* mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* para los productos RIVAROX® (Rivaroxabán) 10 mg tableta recubierta y RIVAROX® (Rivaroxabán) 20 mg tableta recubierta fabricado por Micro Labs Limited, 58/3, Singasandra Post., Kudulu, Bangalore-560 068, India frente a los productos de referencia Xarelto® 10 mg (Rivaroxabán) tableta, Xarelto® 20 mg (Rivaroxabán) tableta fabricado por Bayer Pharma AG, 51368 Leverkusen, Deutschland/ Bayer Pharma AG 13342 Berlín Deutschland.

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vitro* mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.7.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vitro* por proporcionalidad de dosis para el producto RIVAROX® (Rivaroxabán) 15 mg tableta recubierta fabricado por Micro Labs Limited, 58/3, Singasandra Post., Kudulu, Bangalore-560 068, India.

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

Lo anterior, por cuanto:

El reporte de la validación analítica de los perfiles de disolución comparativos y el protocolo de la validación analítica allegados no hacen referencia a cada uno de los pH 1.2, 4.5 y 6.8 de acuerdo con el requerimiento: ***“Recuerde adicionalmente que deberá allegar la validación de la metodología analítica (con todos los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, conforme a la Resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios in vitro (...)”***

Adicionalmente, la conclusión del reporte de la validación analítica allegada en folio 0394 indica que, ***“El método analítico utilizado para la disolución de rivaroxabán en comprimidos de rivaroxabán 10 mg, 15 mg y 20 mg mediante el método HPLC se validan según los parámetros anteriores. Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación especificados en el protocolo de validación y, por lo tanto, el método analítico se puede utilizar para análisis de rutina de Rivaroxabán tabletas 10 mg, 15 mg y 20 mg”***, lo cual, no hace referencia para cada uno de los pH 1.2, 4.5 y 6.8 acorde a los estudios de perfiles de disolución comparativos en presencia y ausencia de tensoactivos allegados para el producto test rivaroxabán 15 mg tabletas recubiertas frente al biolote rivaroxabán 20 mg tabletas recubiertas fabricados por Micro Labs Limited, 58/3, Singasandra Post., Kudulu, Bangalore-560 068, India.

3.1.7.7 DABIFIB® 150 MG CÁPSULA DURA

Expediente : 20195074
Radicado : 20201253027 / 20231222310 / 20241054022
Fecha : 06/03/2024
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S
Fabricante : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED

Composición: Cada cápsula dura contiene dabigatran etexilato 150 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, Recurso de Reposición a la Resolución No. 2024006762 del 20 de febrero de 2024, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar se conceda el Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el recurso de reposición y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto de negación emitido en el Acta No. 02 de 2023 SEM Octava parte numeral 3.1.7.8 del punto 1 y 2, se recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* para el producto DABIFIB® 150 mg fabricado por MSN Laboratories Private Limited, lo anterior por cuanto:

1. Acorde a la justificación del interesado es de aclarar que, si el codificado y etiquetado de las muestras no es claro para el evaluador, eso no permite realizar

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

una correcta trazabilidad de la información allegada en el estudio y por ende puede incurrir en un sesgo en la interpretación de los resultados allegados. A pesar que la Resolución 1124 del 2016 en el numeral 7.4.6 no mencione de manera específica como debe ser codificado o etiquetado las muestras de plasma de un estudio *in vivo*, ya que esta parte es inherente al investigador o el centro que realizó el respectivo estudio, sino que solo mencionen que la metodología de recolección de muestras se debe especificar, es importante tener en cuenta que si no es mencionado o aclarado el codificado o etiquetado en el protocolo del estudio el seguimiento y trazabilidad de toda la información allegada puede verse comprometida y así el resultado de la evaluación técnica de la misma. Sin embargo, la codificación realizada en los cromatogramas como en las tablas de resultados y la información allegada para cada sujeto por cada muestra tomada durante el estudio permite identificar a cuáles hace referencia por lo cual no se vio afectado los resultados allegados, la evaluación y el análisis del estudio de este.

2. Allegan la cantidad suficientes de cromatogramas que permitieron cotejar con los resultados de la validación presentados en el estudio.

De igual forma, se recomienda ratificar la negación del estudio *in vitro* presentado para la bioexención por proporcionalidad de dosis para las concentraciones DABIFIB® 110 mg y DABIFIB® 75 mg cápsula fabricado por MSN Laboratories Private Limited, dado que los datos allegados en la justificación del recurso de reposición hace referencia a los perfiles de disolución comparativos con el innovador y no para los perfiles comparativos por proporcionalidad de dosis del producto test (biolote) dabigatran 150 mg lote DC1809033A vs los productos dabigatran 110 mg lote DRD01462A y dabigatran 75 mg lote DRD01461B en los medios de disolución HCl 0,01N, buffer pH 4,5 y Buffer de pH 6,8 el cual se está evaluando. Igualmente, el DABIFIB® 110 mg y DABIFIB® 75 mg cápsula al tener un porcentaje de liberación del fármaco más lento en los puntos de tiempo iniciales debido a las cápsulas de hidroximetilcelulosa, no se evidencia en los perfiles de disolución que se haya alcanzado la meseta ni el 85% de disolución para los pH 4.5 y 6.8 acorde a lo solicitado por la Resolución 1124 del 2016 numeral 10.6.

3.1.7.8 ZIMAGLIV 400 (IMATINIB MESILATE TABLETAS 400 MG)

Expediente : 20211346
Radicado : 20211188448 / 20211253764 / 20241069755
Fecha : 21/03/2024
Interesado : ID PHARMA LAB
Fabricante : CADILA HEALTHCARE LIMITED

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

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023014041 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.7.22, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia para la obtención de Registro Sanitario.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.7.22, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el nuevo estudio de bioequivalencia *in vivo* allegado en la respuesta Auto para el producto Imatinib mesilato 400 mg fabricado por Zydus Lifesciences Limited, Plot No. 1 – A/1 & 2, Pharmez (Special Economic Zone), Matoda, Sarkhej Bavla N. H. No. 8^a, Tal – Sanand, Dist. – Ahmedabad – 382 213, Gujarat State, India, frente al producto de referencia Glivec (Imatinib 400mg tabletas) de Novartis.

Teniendo en cuenta que, el interesado en la respuesta Auto informa que el presente trámite solo aplica para la concentración de Imatinib mesilato 400 mg, esta Sala solo emite concepto sobre dicha concentración y no se pronuncia frente a Imatinib mesilato 100 mg.

3.1.7.9 RIVAROXABAN 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192388
Radicado : 20201211995 / 20241101867
Fecha : 26/04/2024
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : OMAN PHARMACEUTICAL PRODUCTS COMPANY LLC

Composición: Cada tableta recubierta contiene rivaroxabán 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024000438 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEM numeral 3.1.7.12, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia para la obtención de Registro Sanitario.

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. 10 de 2021 SEM numeral 3.1.7.12, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Rivaroxaban 20 mg tableta recubierta fabricado por OMAN PHARMACEUTICAL Products Co. L.L.C. Plot Nr. 108 Raysut Industrial City 211 Salalah, Omán., frente al producto de referencia Xarelto® 20 mg tableta recubierta fabricado por Bayer Pharma AG Kaiser-Wilhelm-Allee 51368 Leverkusen, Germany.

El interesado mediante respuesta al Auto No. 2024000438 informa que, desiste de la presentación de los estudios de bioexención, los cuales fueron sometidos en el dossier inicial (Radicado No. 20201211995) por un error humano, solicitan que sean tenidos en cuenta exclusivamente los estudios de bioequivalencia (*in vivo*).

3.1.7.10 GLYXAMBI® 10 MG/ 5 MG

Expediente : 20126285
Radicado : 20221226851 / 20241132669

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

Fecha : 29/05/2024
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Fabricante : Rottendorf Pharma GmbH

Composición: Cada tableta recubierta contiene empagliflozina 10 mg + linagliptina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024003119 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Séptima parte numeral 3.1.7.17, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2023 SEM Séptima parte Numeral 3.1.7.17, por lo cual, recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos presentados como prueba de bioequivalencia *in vitro* para la adición del fabricante Rottendorf Pharma GmbH con domicilio en Ostfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Alemania, para para el producto GLYXAMBI® 10 mg/ 5 mg Tabletas Recubiertas, frente al sitio de manufactura actual Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG. con domicilio en Binger Strasse 173, 55216, Ingelheim Am Rhein, Alemania (BI DE (IN)).

3.1.7.11 GLYXAMBI® 25 MG/ 5 MG

Expediente : 20108712
Radicado : 20221226841 / 20241133422
Fecha : 30/05/2024
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Fabricante : Rottendorf Pharma GmbH

Composición: Cada tableta recubierta contiene empagliflozina 25 mg + linagliptina 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024004496 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Séptima parte numeral 3.1.7.16, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la 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 Séptima parte numeral 3.1.7.16, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos del producto GLYXAMBI® 25 mg/ 5 mg (Empagliflozina 25 mg + Linagliptina 5 mg) Tabletas Recubiertas, como soporte de la modificación al registro sanitario, del fabricante Rottendorf Pharma GmbH con domicilio en Ostfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Alemania., frente al

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

fabricante actualmente aprobado BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania.

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

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 CINACALCET

Radicado : N.A.
Fecha : N.A.
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora

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 los siguientes puntos:

- Inclusión del principio activo CINACALCET en el listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudio de Bioequivalencia (BE).
- La designación de MIMPARA® del fabricante AMGEN como producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la información correspondiente, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir CINACALCET 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 sería MIMPARA® del fabricante AMGEN.

3.3.2 BOSUTINIB MONOHIDRATO

Radicado : N.A.
Fecha : N.A.
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, incluir el principio activo Bosutinib en la actualización del listado de moléculas para la exigencia de Estudios de Bioequivalencia del Anexo Técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, toda vez que la molécula hace parte de los grupos terapéuticos de alto riesgo (Antineoplásico) mencionados en el concepto del Acta No. 19 de 2002 SEMPB numeral 2.3.13, y los titulares de los productos que contienen este principio activo han allegado estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos la Comisión Revisora recomienda incluir a bosutinib monohidrato tabletas recubiertas en el Listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 de los medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia. El producto de referencia es Bosulif® del fabricante PFIZER.

3.4 ACLARACIONES

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

Expediente : 20045921
Radicado : 2017144373 / 20201026304 / 20231080900 / 20231128928 / 20231340078
Fecha : 26/12/2023
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LTD

Composición: Cada tableta contiene 0,5mg de rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023008970 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.7.15, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en los anexos bajo Radicados 20231080900 del 30 de marzo de 2023 y 2023112892816 del 16 de mayo de 2023, en la que allega respuesta complementaria y satisfactoria a los requerimientos solicitados en el Acta No. 03 de 2018 SEM Segunda parte numeral 3.1.7.32, y, estando en la oportunidad procesal adecuada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.7.15, en el sentido de recomendar aprobar el estudio de bioequivalencia *in vitro*, bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto: Ragitar® 0,5 mg tableta, frente al biolote del producto RAGITAR® 1 mg tabletas; productos fabricados por Alkem Laboratories Ltd con domicilio en 167/2. MGU Nagar, Nabhel Daman, India.

Siendo las 16:00 del día 13 de septiembre 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

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

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

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

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

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

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