

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 21 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
16 DE JULIO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.5. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
 - 3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

Javier Humberto Guzmán Cruz

Director General del Invima

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1.7.1. OXICODAL 600 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19952927
Radicado : 2017067670/2017182115
Fecha : 13/12/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 600mg de Oxcarbazepina

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017013402 del 09 de Noviembre de 2017, conceptuado con base en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.1.7.23., de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios in vivo realizados en la Universidad de la Sabana para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación analítica allegada como respuesta al requerimiento del Acta No. 02 de 2017 SEM, numeral 3.1.7.23, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios para el producto de la referencia, debido a que la prueba de exactitud se realiza solamente a 3 concentraciones, debe realizarse con un mínimo de 4 concentraciones. Adicionalmente, no se presenta la siguiente información: Determinación del efecto de arrastre, exactitud intra ensayo para el limite menor de cuantificación, exactitud inter ensayo para el limite menor de cuantificación, precisión intra ensayo para el limite menor de cuantificación, precisión inter ensayo para el limite menor de cuantificación, pruebas de efecto matriz e información analítica sobre los controles de calidad durante el análisis de las muestras de los voluntarios.

3.1.7.2. OXICODAL 300mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19952972
Radicado : 2017077566
Fecha : 02/06/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 300mg de Oxcarbazepina

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioexención para el producto de la referencia, debido a que la respuesta al requerimiento para el estudio in vivo de la concentración mayor no fue satisfactoria (numeral 3.1.7.1 de la presente Acta).

3.1.7.3. EUTIROX® 175MCG EUTIROX® 200MCG

Expediente : 20030796 / 20030795
Radicado : 2016176943 / 2017093440 / 2017080865
Fecha : 05/07/2017
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Merck KGaA

Composición:

Cada tableta contiene 175mcg de Levotiroxina Sodica
Cada tableta contiene 200mcg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007057 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.2.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 08 de 2017 SEM, numeral 3.2.9, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los soportes farmacocinéticos de la modificación al registro sanitario para los productos Eutirox® 175 mcg y Eutirox® 200 mcg. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes.

3.1.7.4. LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg

Expediente : 20116744
Radicado : 2016139578 / 2017139001
Fecha : 26/09/2017
Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009137 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.2.12., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro)
- Inserto v. 01 de Septiembre de 2017
- Información para Prescribir v. 01 de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.12., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Lenalidomida 25 mg cápsulas fabricado por Dr. Reddy's Laboratories Limited de la India frente al producto de la referencia Revlimid 25 mg cápsulas de Celgene Corporation.

Con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, la recomendación de aprobación, está condicionada a la presentación y aprobación de un plan de gestión de riesgos al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con miras a fortalecer el seguimiento post comercialización del producto. Adicionalmente se deben presentar periódicamente a dicho grupo, informes de seguridad con base en la vigilancia activa de pacientes tratados.

Por otro lado, se recomienda no aceptar los perfiles de disolución para las concentraciones de 5mg, 10mg y 15mg, por cuanto no se allegaron todos los parámetros de la validación de la metodología analítica (ejemplo: reproducibilidad) y no se adjuntaron los certificados de análisis de los lotes evaluados (EH15044, EH15049, EH15062, EH15056) en la nueva información allegada en la respuesta auto, así como tampoco se adjuntaron el 20% de los soportes analíticos, ni el soporte que el centro que realizó los perfiles de disolución se encontraba aprobado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia.

3.1.7.5 LEVETIRACETAM 1000 MG

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

Composición: Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro, con el fin de que se apruebe la Bioexención para el producto de la referencia.

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

1. **Presentar un estudio In vivo, puesto que el medicamento en estudio no cumple con los requisitos exigidos en la Resolución 1124 de 2016 para productos que contienen un IFA clase 3, pues no todos los excipientes en la formulación del producto propuesto son cualitativamente iguales y cuantitativamente similares al producto de comparación.**

En lo relacionado con los perfiles de disolución el interesado debe:

2. **Allegar los perfiles de disolución comparativos con el producto a registrar Levetiracetam 1000 mg frente al producto de comparación Keppra 1000 mg. Es necesario evaluar el comportamiento de estos dos productos a las concentraciones de 1000 mg y a los pH 1.2, 4.5 y 6.8 siguiendo lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.**
3. **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia, esto para los productos a evaluar de 1000 mg de Levetiracetam. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
4. **Allegar los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%) de la validación de la metodología para la validación, tanto para el método como para el sistema.**

5. Allegar los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%) de los resultados analíticos de los perfiles de disolución comparativos.
6. Realizar el ensayo de la prueba de solubilidad y presentar los resultados, en los términos establecidos en el numeral 10.1.1.1. de la Resolución 1124 de 2016, con el producto a registrar.
7. Allegar los datos primarios del centro que desarrollo el estudio para verificar si el certificado allegado corresponde con el centro que realizó el estudio y así mismo verificar que cumple con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, por cuanto de la información presentada del Certificado del Centro donde se realizó la etapa analítica, no fue posible corroborar la pertinencia del documento allegado, pues los datos del estudio fueron transcritos por el Laboratorio solicitante.

3.1.7.6. COQUAN® 2 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19934941
Radicado : 2017182771
Fecha : 14/12/2017
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta 2mg de Clonazepam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo para el producto de la referencia.

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

- **Allegar el certificado de análisis del producto de referencia, incluyendo la prueba de potencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**

- Allegar el parámetro de Recuperación en la validación de la metodología Bioanalítica presentada.
- Allegar las secuencias cromatográficas de la validación de la metodología bioanalítica y las secuencias cromatográficas del análisis de las muestras del estudio de Bioequivalencia.
- Como los perfiles de disolución presentados son previos al estudio in vivo, se recuerda que con estos no se puede optar a Bioexención pues no fueron realizados en un Centro que cumpla con lo expuesto en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Para estos perfiles allegar los resultados a pH 1.2 y la validación de los perfiles de disolución a los pH 1,2 , 4,5 y 6,8.

3.1.7.7. MONOPAS®GRÁNULOS (PAS SODICO) 60% P/P

Expediente : 20016505
Radicado : 2016164955 / 2017177360
Fecha : 05/12/2017
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited.

Composición: Cada 100g contiene 60g de Aminosalicilato sodico

Forma farmacéutica: Granulos

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012122 emitido mediante Acta No. 06 de 2017, numeral 3.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del perfil de disolución comparativo de PAS sódico gránulos 60% p/p (cada g de gránulos recubiertos de liberación retardada contiene 600 mg de Aminosalicilato sódico) fabricado por Macleods Pharmaceuticals Ltd. Daman, INDIA. Comparado con PAS sódico gránulos 60% p/p (cada g de gránulos recubiertos de liberación retardada contiene 600 mg de Aminosalicilato sódico) fabricado por Macelods Pharmaceuticals Ltd. Baddi, INDIA.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 06 de 2017

SEMPB, numeral, 3.2.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos presentados como soporte de cambio de planta de fabricación, por cuanto el interesado no presentó el estudio in vivo en condiciones post prandiales comparado con el producto de referencia (Fabricante Jacobus Pharma), por lo tanto los perfiles de disolución comparativos no se pueden aceptar, pues no fueron realizados con el producto Biolote (hace alusión al producto que resultó ser bioequivalente en comparación con el innovador soportado con un estudio In vivo completo aprobado), en este caso en condiciones de ayuno y postprandiales. Adicionalmente, de lo anteriormente señalado, el interesado no adjunto CCP o CVL de un país de referencia para Colombia.

3.1.7.8. RIVASTIGMINA 27mg PARCHES TRANSDERMICOS

Expediente : 20139130
Radicado : 2017190680
Fecha : 27/12/2017
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición: Cada parche transdérmico contiene 27mg de Rivastigmina

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudio in vivo para la solicitud de registro sanitario Nuevo de Astigmin® (Rivastigmina) 27mg Parches Transdérmicos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los soportes del centro etapa clínica en el cual se desarrolló el estudio para verificar que se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en el momento del estudio, en idioma español o inglés.

3.1.7.9. LAMIVUDINA Y ZIDOVUDINA TABLETAS USP 150mg / 300 mg

Expediente : 20139315
Radicado : 2017192063
Fecha : 29/12/2017
Interesado : Aruna Asesores

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lamivudina y 300mg de Zidovudina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Lamivudina y Zidovudina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria en el momento que se desarrolló el estudio de referencia, o el CVL de un país de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.10. ZYVALIX®

Expediente : 20115120
Radicado : 20181008351
Fecha : 18/01/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para Zyvalix 250 mg

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

- **Detallar matemáticamente cómo se determinó el tamaño de la muestra. Lo anterior teniendo en cuenta que con otras fórmulas diferentes a la usada en el estudio y para estudios replicados el número total de sujetos difiere considerablemente. Adicionalmente allegar una tabla de resultados con los parámetros farmacocinéticos y el resultado de la potencia estadística para cada parámetro.**
- **Justificar por qué se aplicó la ampliación de los criterios de aceptación de bioequivalencia (BE) para IFAS altamente variables. Lo anterior de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.9.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: *El solicitante deberá justificar que la variabilidad intraindividual calculada es una estimación fiable y que no es el resultado de los valores extremos.* Tenga en cuenta que la guía de la EMA para el producto específico, recomienda que el intervalo de confianza del 90% para C_{max} y AUC_{0-t} debe estar dentro de un rango de bioequivalencia (BE) de 80,00 a 125,00%. Adicionalmente allegar el soporte que demuestre lo siguiente para IFAS altamente variables: *La media geométrica (GMR) para C_{max} debe estar dentro del rango de aceptación convencional 80,00 a 125,00%***
- **En relación a que la secuencia correspondiente a los voluntarios 06 y 07 se invirtió respecto de la establecida en el protocolo, indique cuales fueron las correcciones y las acciones correctivas tomadas al respecto.**
- **Indicar por qué en el informe de resultados no están descritas las desviaciones correspondientes al número de sujetos que se enrolaron en la primera hospitalización ni sobre los sujetos incluidos posteriormente (mencionados como desfasados). Adicionalmente indicar en qué ítem del protocolo se estableció el procedimiento que se siguió en este caso.**
- **Allegar las secuencias cromatográficas de la validación de la metodología bioanalítica y las secuencias cromatográficas del análisis de las muestras del estudio de Bioequivalencia.**

- Justificar la razón por la cual en el momento del análisis de las muestras de los voluntarios (Nov-2017 folio 484), aún no había finalizado la validación de la técnica analítica (Dic-2017 folio 343).
- Allegar la prueba de recuperación de la validación de la técnica bionalítica por cuanto indica que uno de los aspectos evaluados en la validación fue la recuperación (folio 231), sin embargo los resultados no se evidencian en el informe final de la validación.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia.
- Allegar nuevamente el 20% de los cromatogramas originales (de la validación y del análisis de las muestras) y en los cuales se especifique los datos que permitan realizar la trazabilidad.

3.1.7.11. ANASTROZOL

Expediente : 20135463
Radicado : 2017152471
Fecha : 20/10/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Anastrozol

Forma farmacéutica:

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio comparativo de bioavaliabilidad de Anastrozole (SNO020516) 1 mg tabletas (Synthon BV, países bajos) vs Arimidex® 1 mg tabletas (astrazeneca GMBH) en salud caucásico post menopausal sin fumar voluntarias femeninas bajo condiciones de ayuno

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

- Considerando que el estudio fue concluido en 2006, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Allegar el certificado de análisis de calidad del producto de prueba, dado que en el certificado de análisis allegado, el número de lote no corresponde con el utilizado en el estudio de bioequivalencia.
- Especificar cómo se calculó el tamaño de muestra, indicando el Coeficiente de variación utilizado y la Bibliografía donde se encuentra referenciado dicho coeficiente de variación.
- Allegar el 20% de los cromatogramas obtenidos en la validación bioanalítica de determinación de Anastrozol, dado que los allegados no cumplen con la cantidad establecida en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).
- Explicar cómo se garantizó el manejo de conflicto de interés por parte del centro Quinta Analytica sro en el desarrollo de la etapa estadística dado que este mismo centro desarrolló la etapa analítica.

3.1.7.12. DARUCIL® ER 15MG

Expediente : 20140823
Radicado : 20181027817
Fecha : 15/02/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 15mg de Darifenacina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto de liberación prolongada de bromhidrato de darifenacina 15 mg de Inventia Healthcare Private Limited. India y Enablex® (darifenacina) tabletas de liberación prolongada 15 mg, Mfg por: Novartis Pharma Stein AG Stein, Los perfiles de disolución comparativos realizados con darifenacina 7.5 mg y darifenacina 15 mg

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el estudio en condiciones postprandiales, considerando que la forma farmacéutica del producto es de liberación prolongada.

3.1.7.13. DARUCIL® ER 7.5MG

Expediente : 20141013
Radicado : 20181030449
Fecha : 19/02/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 7.5mg de Darifenacina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto de liberación prolongada de bromhidrato de darifenacina 15 mg de Inventia Healthcare Private Limited. India y Enablex® (darifenacina) tabletas de liberación prolongada 15 mg, Mfg por: Novartis Pharma Stein AG Stein, Los perfiles de disolución comparativos realizados con darifenacina 7.5 mg y darifenacina 15 mg.

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

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrollaron los perfiles de disolución se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto en estudio Darifenacina 7.5 mg.**
- **Allegar la validación para el ensayo de los perfiles de disolución a los 3 pH incluyendo los parámetros de la sección 6 del formato de presentación junto con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%).**

- **Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 20181027817. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.**

3.1.7.14. LADEVINA® 25 mg

Expediente : 20115050
Radicado : 20181051421
Fecha : 16/03/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada Cápsula dura contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para Ladevina 25 mg frente a Revlimid 25 mg y aprobación de los estudios in vitro correspondientes a perfiles de disolución para Ladevina 5 mg, Ladevina 10 mg y Ladevina 15 mg.

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

- **Aclarar si formula del producto test es de prueba o la que se registrara para obtención de registro porque en el título del estudio refieren formula de prueba: “Estudio de biodisponibilidad comparativa de Lenalidomida en voluntarios sanos, luego de administrar una dosis única de 25 mg dispensada en 1 cápsula dura de la formulación de prueba, Ladevina® cápsulas duras de Laboratorio LKM S.A.”.**
- **Justificar el procedimiento de reclutamiento para cada periodo ya que se evidencia que se realizó en diferentes fechas para el mismo periodo (folio 226), con diferente número de voluntarios, teniendo en cuenta que el centro se certificó con capacidad de 12 camarotes. Además de no evidenciarse en el protocolo el procedimiento realizado.**

- **Detallar matemáticamente cómo se determinó el tamaño de la muestra**
- **Allegar los cromatogramas nuevamente que evidencien la información que permita trazabilidad como es identificación de las muestra inyectadas, fecha de inyección, volumen, área, inyección a la que corresponde etc. Además allegar las tablas de secuencia de todas las corridas.**
- **Allegar las secuencias de corrida con la información completa y clara de las validaciones y corridas de las muestras donde se evidencie voluntario, tiempo de muestreo, volumen de inyección, inyecciones por muestra, etc.**
- **Aclarar por qué presenta diferente integración los cromatogramas y justificar la diferencia entre las señales (folio 422, 423, 424).**
- **Aclarar el comportamiento de los cromatogramas que presentan diferencia en las señales frente a los obtenidos en la validación y no presentan ninguna justificación (folio 566, 573, 585, 587,604, 626, 722).**
- **Allegar el CVL o CPP de la autoridad sanitaria correspondiente al país de fabricación.**
- **Aclarar por qué la identificación de las muestras no corresponde a lo que se contempla el protocolo.**
- **Aclarar la información del por qué no todos los sujetos no ingirieron la comida servida (folio 805).**
- **Aclarar la información presentada en el certificado de análisis (folio 835) por cuanto la forma farmacéutica del producto es capsula y está presentando información de otra forma farmacéutica.**
- **Allegar el system suitability de todas las corridas.**
- **Allegar los cromatogramas de la validación de los perfiles de disolución (selectividad – especificidad, precisión, etc.), además presentar los**

cromatogramas de los medios de disolución sin API y con la capsula vacía.

- **Aclarar por qué emplea estándar secundario en la validación.**
- **Aclarar la diferencia del comportamiento de los cromatogramas a pH 1.2 para la concentración de 25mg y 5mg (folios 1051, 1063). Al igual que los presentados a pH 6.8 (folios 1831 y 1880) frente a los obtenidos en la validación. Además de aclarar a que corresponde las muestras identificadas como lote nuevo.**
- **Allegar el procedimiento detallado de preparación de las muestras para los perfiles de disolución para cada concentración.**
- **Allegar información de los procesos de fabricación para cada concentración presentada.**
- **Aclarar la información de perfiles de disolución (folio 767, 781) por cuanto se evidencia que no coincide la información de los lotes y fechas de vencimiento con la información presentada en el formulario ASS-RSA-FM079.**
- **Aclarar el comportamiento de la respuesta de los voluntarios 10, 19,20 y 21 (folios 272 y 282) con producto en estudio frente al producto de referencia. Además de no tener el mismo comportamiento que presentaron los otros resultados de los otros participantes.**
- **Allegar el certificado de análisis del fabricante del principio activo Lenalidomida.**
- **Allegar el certificado de análisis del producto de referencia previo al inicio del estudio de Bioequivalencia donde se evidencie la potencia.**

**3.1.7.15. LACOSAMIDA 50
LACOSAMIDA 100
LACOSAMIDA 150
LACOSAMIDA 200**

Expediente : 20130043

Radicado : 2017095581 / 20181044311
Fecha : 08/03/2018
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001609, con el fin de continuar con el proceso de la aprobación de los estudios de bioequivalencia in vivo, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 04 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.7.18., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto lacosamida 200 mg tabletas recubiertas fabricado por Indoco Remedies Ltd frente al producto de la referencia Vimpat de Aesica Pharmaceuticals GmbH, así como los estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis para las concentraciones de 150 mg, 100 mg y 50 mg.

3.1.7.16. MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 MG

Expediente : 19934076
Radicado : 2017023610/2017190664
Fecha : 22/02/2017
Interesado : Novartis pharma a.g.

Composición: Micofenolato sódico equivalente a ácido micofenólico 360,0000 mg tableta cubierta (gastro resistente)

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones: indicado en asociación con ciclosporina y corticoides en la profilaxis del rechazo del trasplante, para pacientes receptores de alotrasplantes renales.

Contraindicaciones y advertencias: se incluye en las contraindicaciones : embarazo y lactancia.

Se incluye en advertencias y precauciones: mujeres en edad de procrear, embarazo y lactancia se asocia con un aumento del riesgo de aborto, incluido el aborto espontáneo. Infección por hepatitis B (HBV) o C (HCV) en pacientes tratados con inmunosupresores, como myfortic y mifofenolato mofetilo que son derivados del ácido micofenólico. Se recomienda vigilar los signos clínicos y analíticos de infección activa por HBV o HCV.

Se incluye en las advertencias: se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IGG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado a hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.

No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.

Los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.

Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

Se incluye en las precauciones:

Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sódio) que desarrollen infecciones recurrentes.

Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el estudio de bioequivalencia allegado como respuesta de auto, al estudio inicial, bajo escrito No. 2017023610 de 22/02/2017 para el expediente 19934076.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda negar los perfiles de disolución presentados como soporte de la adición de una nueva planta de fabricación por cuanto no se dio cumplimiento a los requerimientos del Acta No. 12 de 2017 SEMPB, numeral 3.2.15., teniendo en cuenta que no allegaron los resultados del cálculo de f_2 como lo establece el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, así como tampoco se evidenció el cumplimiento de lo establecido en el numeral 10.3.2.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, es decir, que los perfiles de disolución son similares ($f_2 \geq 50$). Adicionalmente, la validación fue realizada por un laboratorio diferente al que realizó los perfiles de disolución y no se evidenció la precisión intermedia entre los laboratorios.

3.1.7.17. MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG

Expediente : 19934077
Radicado : 2017023607/2017190666
Fecha : 22/02/2017
Interesado : Novartis pharma ag

Composición: Cada tableta contiene 180mg de ácido micofenólico.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones : indicado en asociación con ciclosporina y corticoides en la profilaxis del rechazo del trasplante, para pacientes receptores de alotrasplantes renales.

Contraindicaciones y advertencias: se incluye en las contraindicaciones: embarazo y lactancia.

Se incluye en las advertencias: Se han reportado caos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IGG en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. el riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. también se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.

Previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.

No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.

Los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.

Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar espermatozoides durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

Se incluye en advertencias y precauciones: mujeres en edad de procrear, embarazo y lactancia

Se asocia con un aumento del riesgo de aborto, incluido el aborto espontáneo e infecciones.

Se ha comunicado una reactivación de la hepatitis B (HBV) o C (HCV) en pacientes tratados con inmunosupresores, como myfortic y micofenolato mofetil que son derivados del ácido micofenólico. Se recomienda vigilar los signos clínicos y analíticos de infección activa por HBV o HCV.

Se incluye en las precauciones: se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.

- se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el estudio de bioequivalencia allegado como respuesta de auto, debido a la solicitud de adición de fabricante para el medicamento Myfortic® comprimidos gastroresistentes 180 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda negar los perfiles de disolución presentados como soporte de la adición de una nueva planta de fabricación por cuanto no se dio cumplimiento a los requerimientos del Acta No. 12 de 2017 SEMPB, numeral 3.2.16., teniendo en cuenta que no allegaron los resultados del cálculo de f_2 como lo establece el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, así como tampoco se evidenció el cumplimiento de lo establecido en el numeral 10.3.2.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, es decir, que los perfiles de disolución son similares ($f_2 \geq 50$). Adicionalmente, la validación fue realizada por un laboratorio diferente al que realizó los perfiles de disolución y no se evidenció la precisión intermedia entre los laboratorios.

3.1.7.18. PROCLOR® 75 MG CAPSULA

Expediente : 20104026
Radicado : 2017158968
Fecha : 01/11/2017
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S

Composición : Cada capsula contiene 75mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Capsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de estudios in vitro para respaldar el nuevo fabricante adicionado

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

Allegar los certificados de análisis de los lotes test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.

Se recomienda al grupo de registros sanitarios complementar con los ítems de su competencia.

3.1.7.19. PROCLOR® 150 MG CAPSULA

Expediente : 20104023
Radicado : 2017158970
Fecha : 01/11/2017
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S

Composición : Cada capsula contiene 150mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Capsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de estudios in vitro para respaldar el nuevo fabricante adicionado

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

- **Allegar los certificados de análisis de los lotes test y referencia utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución.**

Se recomienda al grupo de registros complementar con los ítems de su competencia.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 NITYR COMPRIMIDOS 2 mg NITYR COMPRIMIDOS 5 mg NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

Expediente : 20138059
Radicado : 2017180907
Fecha : 12/12/2017
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada comprimido contiene 2 mg de Nitisinona
Cada comprimido contiene 5 mg de Nitisinona

Cada comprimido contiene 10 mg de Nitisinona

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

Este producto debe ser prescrito y supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas, y se debe realizar un seguimiento regular con revisiones periódicas de la evolución del paciente que permita establecer la calidad, eficacia y seguridad de la respuesta

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias:

1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratóticas Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:

- En pacientes tratados con Nitisinona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, opacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con Nityr debieran volver a

examinarse con el examen slit-lamp y medir inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.

- Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
- Placas hiperqueratósicas dolorosas en las plantas y las palmas.

En aquellos pacientes con HT-1 tratados Nityr y que están con restricciones dietéticas y que desarrollan niveles de tirosina plasmática elevados, evaluar la ingesta dietaria de tirosina y fenilalanina

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o ambos (1,5%). Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y afecciones oculares / visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. Catorce pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún

paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

Los pacientes con HT-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis porfíricas, neoplasias hepáticas e insuficiencia hepática que requieren un trasplante hepático. Estas complicaciones de HT-1 se observaron en pacientes tratados con Nitisinona durante una mediana de 22 meses durante el ensayo clínico (trasplante hepático 13%, insuficiencia hepática 7%, neoplasias hepáticas malignas 5%, neoplasias hepáticas benignas 3%, porfiria 1%).

Las reacciones adversas notificadas en menos del 1% de los pacientes incluyeron muerte, convulsiones, tumor cerebral, encefalopatía, hiperquinesia, cianosis, dolor abdominal, diarrea, enantema, hemorragia gastrointestinal, melena, enzimas hepáticas elevadas, agrandamiento del hígado, hipoglicemia, septicemia y bronquitis.

Interacciones:

Si Nityr es co-administrado con fármacos que son metabolizados por CYP2C9, puede ser necesario supervisión adicional debido a un potencial aumento de exposición sistémica de estas drogas. El riesgo es dependiente del sustrato 2C9 particular y su perfil de reacción adversa

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de inicio recomendada de Nityr es 0,5 mg/kg oral 2 veces al día. Redondear hasta la dosis más cercana que pueda administrarse utilizando las dosis de los comprimidos disponibles.

Titular la dosis para cada paciente individualmente según necesidad basándose en la respuesta bioquímica y/o clínica.

Para pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que tengan dificultad para tragar los comprimidos intactos, Nityr puede ser desintegrada en agua y administrada usando una jeringa. Si los pacientes pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr puede ser molido y mezclado con puré de manzana. La administración de Nityr con otros líquidos o alimentos no ha sido estudiada y no se recomienda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017180907
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017180907

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

- **Justificar la realización del estudio in vivo con la concentración de 10 mg, dado que en guías internacionales como las de FDA se evidencia que el estudio se debe realizar con 20 mg.**
- **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo, además de indicar cuál es el tamaño del lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
- **Allegar el certificado de análisis de calidad, incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de referencia en el estudio in vivo. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia, tanto para realización del estudio in vivo (Etapa clínica-estadística, Etapa bioanalítica), como para el estudio invitro (Etapa analítica).**

- Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
- Allegar la validación de la metodología analítica completa para metodologías Bioanalíticas, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Esta validación debe incluir como mínimo: Selectividad, efecto Carry over (Efecto memoria), límite de detección, evaluación del Límite de cuantificación LLOQ, curva de calibración (Linealidad), precisión, repetibilidad, precisión intermedia, exactitud, integridad de la dilución, efecto Matriz, estabilidad (estabilidad a largo plazo, estabilidad a corto plazo, estabilidad de ciclos de congelación y descongelación, estabilidad de las soluciones stock analito y estándar interno, estabilidad de las soluciones de trabajo analito y estándar interno, estabilidad analito en las muestras procesadas, estabilidad analito en el instrumento) y Recuperación.
- Allegar los resultados analíticos obtenidos del análisis de las muestras del estudio invivo, correspondientes a: Relación de muestras analizadas y cromatogramas de las mismas (20%).
- Allegar los datos primarios obtenidos para cada individuo en una tabla, relacionando individuo, número de muestra y concentración del analito.
- Allegar las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo, trazados en escala lineal/lineal y escala log/lineal para cada individuo participante del estudio.
- Allegar los perfiles de disolución con los datos completos a los tres pHs (1,2; 4,5; 6,8). Incluir la metodología y preparación de los medios de disolución respectivos.
- Allegar los certificados de análisis de calidad, incluyendo la prueba de potencia para los lotes utilizados en el estudio invitro.
- Allegar la validación de los perfiles de disolución completa para cada uno de los tres pHs (1,2; 4,5; 6,8), allegando los datos primarios y respuestas instrumentales (20%).

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185
Radicado : 2017118277
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsulas duras para inhalación

Indicaciones: Tiotropio está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias: El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un

broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Reacciones adversas: Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (>1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardiacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara

<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Sequedad de boca	Frecuente
Reflujo gastroesofágico	Poco frecuente
Estreñimiento	Poco frecuente
Candidiasis orofaríngea	Poco frecuente
Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico	Rara
Gingivitis	Rara
Glositis	Rara
Disfagia	Rara
Estomatitis	Rara
Náuseas	Rara
Caries dental	No conocida
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u>	
Exantema	Poco frecuente
Urticaria	Rara
Prurito	Rara
Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)	Rara
Angioedema Reacción anafiláctica	Rara
Infección cutánea, úlcera cutánea	No conocida
Sequedad de piel	No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
Disuria	Poco frecuente
Retención de orina	Poco frecuente

Reacciones alérgicas

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe

interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones: Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda

Vía de administración: Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador Zephyr, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio.

Las cápsulas de Tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador Zephyr.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min)

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Estudio de biodisponibilidad comparativa

- Inserto versión Mayo 2016
- Información para prescribir versión Mayo 2016

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

- Adjuntar CVL o CPP proveniente de una autoridad regulatoria sanitaria contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar el certificado reciente de BPM del laboratorio fabricante del producto test.
- Considerando que el estudio fue realizado en 2014, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. DECAMIL® B12

Expediente : 49703
Radicado : 20181144475

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la Norma Farmacológica conceptuada en el Acta No. 17 de 2015 SEMPB numeral 3.1.7.2., dado que actualmente de conformidad con la publicación de las normas farmacológicas - Junio de 2018 el producto de la referencia se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 17.2.0.0.N10 y no como figura en el acta referenciada.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2015 SEMPB numeral 3.1.7.2., en el sentido de indicar que para el producto de la

referencia la Norma Farmacológica es la 17.2.0.0.N10 y no como aparece en el acta de la referencia.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. DOLEX BEBES JARABE

Expediente : 20130044
Radicado : 2017095592/20181000828/20181064825
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

El interesado presenta alcance al trámite de evaluación farmacológica presentando modificaciones a lo conceptualizado en el Acta No. 01 de 2018 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.4.2., incorporando usos, modificando la tabla de dosificación con información de seguridad de otros grupos etarios.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora identifica los siguientes hallazgos: las precauciones y advertencias tal como embarazo y lactancia y consumo de alcohol no se encuentran relacionadas con el grupo etario para el cual va dirigido el producto y la tabla de dosis no corresponde con lo aprobado por la Sala que corresponde a rangos de dosis y es presentada con las dosis máximas del medicamento evento que no se aconseja como medida inicial para el manejo del dolor. En lo referente a los usos y la demás información farmacológica, la Sala aclara el concepto emitido Acta No. 01 de 2018 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.4.2., en el sentido de indicar que la información farmacológica es únicamente la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada:

Composición: Cada 100 mL contiene 3.2 g de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgésico – Antipirético

Usos:

Tratamiento de la fiebre y del dolor de leve a moderado, incluyendo:

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular

- Dolor de garganta
- Dolor musculoesquelético
- Fiebre y dolor después de la vacunación / inmunización
- Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental
- Dolor dental
- Dolor de oído / Otagia
- Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Contraindicaciones: El Acetaminofén está contraindicado en personas con historial previo de hipersensibilidad al Acetaminofén o a los excipientes.

Precauciones y advertencias:

· **Acetaminofén.** No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Este producto contiene ácido benzoico que puede aumentar la ictericia (color amarillento de la piel y los ojos) en neonatos ictericos pre-termino y a término de hasta 8 semanas. Consultar al médico antes de usar este producto.
- Este producto contiene sorbitol, el cual puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.
- Cada mililitro del jarabe contiene 0.4 g de sorbitol y 3 mg de ácido benzoico.
- Si los síntomas persisten, consultar al médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Reacciones adversas: Muy raras. <1/10.000: Trombocitopenia, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad cutánea que incluyen entre otras, exantema en piel, angioedema, síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica. Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINE. Disfunción hepática.

Interacciones: El uso regular, diario y prolongado de Acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Se administra únicamente por vía oral.

- 1. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).**
- 2. Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.**
- 3. Mida la cantidad exacta de líquido en la jeringa dosificadora que viene con el producto, la cual esta graduada en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.**
- 4. Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.**

Peso (Kilogramos)	Edad (meses)	Dosis (mL)
4.2 – 4.9	1	1,5
5 – 5.9	2-3	2
6 – 6.9	4-5	2,5
7 – 7.9	6-8	2,5 a 3
8 – 8.9	9-12	3 a 3,5
9 – 9.9	13 - 16	3,5 a 4
10 – 10.9	17 - 21	3,5 a 4,5

11 – 11.9

22 - 24

4 a 5

- **Bebes de 1 mes a 24 meses de edad: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 – 15 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.**
- **No exceder la dosis recomendada.**
- **No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas.**
- **Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.**
- **Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corta.**
- **No use por más de 3 días sin consultar al médico.**
- **Bebes menores de 1 mes: no recomendado.**

- **Tratamiento de la fiebre en bebes de 1 - 3 meses: Si la fiebre persiste por más de 24 horas (4 dosis), consultar con el médico para descartar que la fiebre puede deberse a una infección seria.**
- **Fiebre pos vacunaciones para bebes de 1 - 3 meses:**
 - **Una dosis única de 10-15 mg/Kg para el alivio sintomático de la fiebre seguida a la vacunación. Si es requerida una segunda dosis, dejar un espacio de al menos 4 horas entre las dosis. Consultar al médico si la fiebre persiste luego de una segunda dosis.**
 - **Es recomendado seguir las guías de práctica clínica local donde estén disponible.**

Administrar el producto con el dosificador que viene con el producto, que esta graduado en mililitros; lavarlo secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

Sobredosis:

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina

Condición de venta: Venta Libre

En cuanto a la información para el consumidor y la información para prescribir se recomiendan negar puesto que no se ajustan al presente concepto. El interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir ajustados al presente concepto en la solicitud del registro sanitario.

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Siendo las 16:00 del día 16 de Julio de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

JAVIER HUMBERTO GUZMÁN CRUZ
Director General del Invima