



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 16
SESIÓN EXTRAORDINARIA
7 DE JUNIO DE 2019

1. **VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
2. **REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
3. **TEMAS A TRATAR**
 - 3.1.3 **Producto Nuevo**
 - 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**
 - 3.1.8 **Protocolos de biodisponibilidad y bioequivalencia**

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extraordinaria 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
Lucia Ayala Rodriguez

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. RASAVITAE

Expediente : 20105830
Radicado : 20181181319 / 20191018004
Fecha : 01/02/2019
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.

Composición:
Cada comprimido contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica:
Comprimidos

Indicaciones:
Rasagilina está indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento concomitante con otros inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO) (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) o petidina.
Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la MAO o petidina. Rasagilina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deben transcurrir al menos cinco semanas entre la interrupción de la administración de fluoxetina y el inicio del tratamiento con rasagilina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de la administración de rasagilina y el inicio del tratamiento con fluoxetina o fluvoxamina. En pacientes tratados con agonistas de la dopamina o con tratamientos dopaminérgicos se pueden producir trastornos del control de los impulsos (TCI). Se han recibido también comunicaciones similares de TCI con rasagilina después de la comercialización. Se debe controlar regularmente la aparición de trastornos del control de los impulsos en los pacientes. Se debe informar a los pacientes y a sus cuidadores de los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos que se observaron en pacientes tratados con rasagilina, entre ellos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludomanía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo y gastos o compras compulsivos.

Reacciones adversas:

Como la rasagilina potencia los efectos de la levodopa, los efectos adversos de la levodopa pueden verse incrementados y se puede exacerbar una discinesia preexistente. La reducción de la dosis de levodopa puede mejorar este efecto adverso. Se han notificado efectos hipotensores cuando se toma rasagilina de forma concomitante con levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson son especialmente vulnerables a los efectos adversos de la hipotensión debido a los problemas de marcha existentes. No se recomienda el empleo concomitante de rasagilina y dextrometorfano o simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina. Durante el programa de desarrollo clínico, la aparición de casos de melanoma dio lugar a la consideración de una posible asociación con rasagilina. Los datos recogidos indican que la enfermedad de Parkinson, y no un fármaco en particular, está asociada con un riesgo elevado de cáncer de piel (no exclusivamente melanoma). Cualquier lesión cutánea sospechosa debería ser evaluada por un especialista. Debe tenerse una precaución especial al iniciar el tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

Interacciones:

Existen un número de interacciones conocidas entre inhibidores no selectivos de la MAO y otros medicamentos.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe administrarse rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO, (incluyendo medicamentos y productos naturales sin prescripción, ej. Hierba de San Juan) ya que puede suponer un riesgo de inhibición de la MAO no-selectiva que puede provocar crisis de hipertensión.

Se han notificado reacciones adversas graves con el empleo concomitante de petidina e inhibidores de la MAO, incluyendo cualquier inhibidor de la MAO-B selectivo. Está contraindicada la administración concomitante de rasagilina y petidina (ver sección 4.3).

Con los inhibidores de la MAO, se han notificado interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de medicamentos simpálicomiméticos. Por tanto, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpálicomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos anticatarrales que contienen efedrina o pseudoefedrina.

Existen informes de interacciones medicamentosas con el empleo concomitante de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. Por ello, y teniendo en cuenta la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, se desaconseja la administración concomitante de rasagilina y dextrometorfano

Debe evitarse el uso concomitante de rasagilina y floxetina o fluvoxamina. Para el uso concomitante de rasagilina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/ inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) en ensayos clínicos.

Se han notificado reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. Por ello, dada la actividad inhibidora de la MAO de la rasagilina, debe tenerse precaución al administrar antidepresivos.

En pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento crónico con levodopa como terapia coadyuvante, no se observó ningún efecto clínicamente significativo del tratamiento con levodopa sobre el aclaramiento de rasagilina.

Estudios del metabolismo in vitro indicaron que la isoenzima del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima responsable del metabolismo de la rasagilina. La administración conjunta de rasagilina y ciprofloxacino (un inhibidor de la CYP1A2) elevó la AUC de rasagilina a un 83 %. La administración conjunta de rasagilina y

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



teofilina (un sustrato de la CYP1A2) no afectó a la farmacocinética de ninguno de los productos. Por tanto, los potentes inhibidores de la CYP1A2 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de rasagilina, por lo que deben administrarse con precaución.

Existe el riesgo que los niveles plasmáticos de rasagilina en pacientes fumadores puedan estar disminuidos, debido a la inducción de la enzima metabolizadora CYP1A2.

Estudios in vitro demostraron que rasagilina a una concentración de 1 µg/ml (equivalente a un nivel que es 160 veces la C_{max} promedio 5,9-8,5 ng/ml en pacientes con enfermedad de Parkinson después de dosis múltiples de 1 mg de rasagilina), no inhibió las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP4A. Estos resultados indican que no es probable que concentraciones terapéuticas de rasagilina provoquen interacciones clínicamente significativas con sustratos de estas enzimas.

La administración concomitante de rasagilina y entacapona aumentó el aclaramiento oral de rasagilina en un 28 %.

Interacción tiramina/rasagilina: los resultados de cinco estudios de restricción de tiramina (en voluntarios y pacientes con EP) junto con los resultados de la monitorización domiciliaria de la presión arterial postprandial (de 464 pacientes tratados con 0,5 o 1 mg/día de rasagilina o placebo como terapia coadyuvante a levodopa durante seis meses sin restricciones de tiramina) y el hecho de que no se notificara una interacción tiramina/rasagilina en estudios clínicos realizados sin restricciones de tiramina, indican que el uso de rasagilina es seguro sin restricciones de tiramina en la dieta.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Rasagilina se administra por vía oral, a una dosis de 1 mg una vez al día, con o sin levodopa. Puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario cambiar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica: Rasagilina Rasavitae no está recomendado para el uso en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática: El uso de rasagilina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de rasagilina debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Hay que tener una precaución especial al iniciar un tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. En caso de que los pacientes progresen de insuficiencia hepática leve a moderada, la rasagilina debe interrumpirse.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario cambiar la dosis en la insuficiencia renal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000069 emitido mediante Acta No. 35 de 2018 SEM, numeral 3.1.3.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181181319

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 35 de 2018 SEM, numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Rasavitae (Rasagilina Hemitartrato) 1 mg tabletas recubiertas fabricado por J. Uriach y Compañía S.A. Barcelona España frente al producto de la referencia Aziltec 1mg tabletas.

Adicionalmente, de acuerdo al Acta No. 13 de 2019 SEM, numeral 3.1.13.1., la información farmacológica para el producto de la referencia es el siguiente:

Composición:

Cada comprimido contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica:

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comprimidos

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson (PD) en monoterapia (sin Levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes con fluctuaciones al final de la dosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes
- RASAGILINA está contraindicado para su uso con meperidina, tramadol, metadona, propoxifeno e inhibidores de la MAO (IMAO), incluidos otros inhibidores selectivos de la MAO-B, debido al riesgo de síndrome de serotonina. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de RASAGILINA y el inicio del tratamiento con estos medicamentos.
- RASAGILINA está contraindicado para su uso con la hierba de San Juan y con ciclobenzaprina.
- RASAGILINA está contraindicado para su uso con dextrometorfano debido al riesgo de episodio de psicosis o comportamiento extraño.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones:

Quedarse dormido durante las actividades de la vida diaria y la somnolencia:

Los pacientes que reciben tratamiento con rasagilina y otros agentes dopaminérgicos informaron que se quedaron dormidos repentinamente mientras se dedicaban a las actividades de la vida diaria, incluido el manejo de un vehículo motorizado, por lo cual pueden ocurrir accidentes. Aunque algunos de los pacientes informaron somnolencia mientras tomaban el medicamento, otros percibieron que no tenían signos de advertencia o alerta previos, como somnolencia excesiva.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben alertar a los pacientes sobre los casos notificados de inicio repentino del sueño, teniendo en cuenta que estos eventos no se limitan al inicio de la terapia. También se debe advertir a los pacientes que la aparición repentina de sueño ha ocurrido sin signos de advertencia. Si se produce somnolencia o el sueño repentino, los pacientes deben comunicarse con su médico inmediatamente.

Hasta que se disponga de más información sobre el manejo de este evento adverso grave e impredecible, se debe advertir a los pacientes que no conduzcan o realicen otras actividades en las que el estado de alerta disminuido pueda poner a ellos mismos y a otros en riesgo de lesiones graves o muerte (por ejemplo, máquinas en funcionamiento).

Síndrome de la serotonina y antidepresivos:

Se ha reportado toxicidad grave en el SNC asociada con hiperpirexia y muerte con el tratamiento combinado de un antidepresivo (por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antidepresivos triazolopiridinos) y los IMAO no selectivos, incluidos los IMAO reversibles, la moclobemida o los inhibidores selectivos de la MAO-B, la selegilina y la rasagilina (mesilato de rasagilina). Estas reacciones adversas a menudo se describen como "síndrome de la serotonina", una condición potencialmente grave que puede causar la muerte. Los síntomas del síndrome de serotonina incluyen cambios en el estado mental y cognitivo / conductual (por ejemplo, confusión, hipomanía, alucinaciones, agitación, delirio, cefalea y coma), efectos autonómicos (síncope, escalofríos, sudoración, fiebre alta / hipertermia, hipertensión), hipotensión, taquicardia, náuseas, diarrea y efectos somáticos (p. ej., rigidez muscular, mioclonos, contracciones musculares, hiperreflexia manifestada por clonus y temblor). En el período posterior a la comercialización, el síndrome de serotonina, incluidos los casos potencialmente mortales, se han notificado en pacientes tratados con antidepresivos concomitantemente con rasagilina.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de rasagilina y el inicio del tratamiento con un antidepresivo tricíclico, tetracíclico, triazolopiridina, ISRS o ISRN. De manera similar, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender el tratamiento con un antidepresivo tricíclico, tetracíclico, triazolopiridina, ISRS o IRSN antes de comenzar con la rasagilina. Debido a la larga vida media de la fluoxetina y su metabolito activo, deben transcurrir al menos cinco semanas (quizás más tiempo, especialmente si la fluoxetina se ha prescrito de forma crónica y / o en dosis más altas) entre la suspensión de la fluoxetina y el inicio del mesilato de rasagilina.

Ciprofloxacina y otros inhibidores de CYP1A2:

Las concentraciones plasmáticas de rasagilina pueden aumentar hasta 2 veces en pacientes que utilizan ciprofloxacina concomitante y otros inhibidores de CYP1A2.

Deterioro hepático:

Debe tenerse especial precaución al iniciar tratamiento con rasagilina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los casos de progresión de la insuficiencia hepática de leve a moderada debe interrumpirse el tratamiento.

Insuficiencia renal:

No se dispone de datos concluyentes para pacientes con insuficiencia renal. Como la rasagilina no conjugada no se excreta por el riñón, el medicamento se puede administrar a las dosis habituales en pacientes con insuficiencia renal leve. Rasagilina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Hipertensión e interacción tiramina / rasagilina:

La exacerbación de la hipertensión puede ocurrir durante el tratamiento con rasagilina. El ajuste de la medicación puede ser necesario si se mantiene la elevación de la presión arterial. Monitoree a los pacientes al inicio o al aumento



de la dosis de rasagilina en busca de hipertensión de inicio reciente o hipertensión que no esté adecuadamente controlada.

No se requiere restricción de tiramina en la dieta durante el tratamiento con las dosis recomendadas de rasagilina. Sin embargo, ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina que podrían causar hipertensión grave debido a la interacción de la tiramina (incluidos varios síndromes clínicos denominados urgencia o crisis hipertensiva) en pacientes que toman el medicamento, incluso a las dosis recomendadas debido a una mayor sensibilidad. Se debe recomendar a los pacientes que eviten los alimentos que contienen una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de rasagilina debido a la posibilidad de grandes aumentos de la presión arterial, incluidos los síndromes clínicos denominados urgencia hipertensiva, crisis o emergencia. No hubo casos de crisis hipertensiva en el programa de desarrollo clínico asociado con 1 mg de tratamiento diario con rasagilina, en el que la mayoría de los pacientes no siguieron la restricción de tiramina en la dieta.

Melanoma:

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (2 a aproximadamente 6 veces más alto) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro si el aumento en el riesgo observado se debió a la enfermedad de Parkinson u otros factores, como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson.

Por las razones expuestas anteriormente, se recomienda a los pacientes y a los proveedores que vigilen los melanomas con frecuencia y de forma regular cuando utilicen rasagilina.

Disquinesia por tratamiento con levodopa:

Cuando se usa como un complemento levodopa, rasagilina puede potenciar los efectos secundarios dopaminérgicos y exacerbar la disquinesia preexistente (se produjo discinesia emergente al tratamiento en aproximadamente el 18% de los

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes tratados con 0,5 mg o 1 mg de rasagilina como complemento de la levodopa y el 10% de los pacientes quienes recibieron placebo como complemento de la levodopa). Disminuir la dosis de levodopa puede mejorar este efecto secundario.

Hipotensión ortostática y síncope

Cuando se usó como monoterapia, se notificó hipotensión ortostática (postural) en aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con 1 mg de rasagilina y en el 5% de los pacientes tratados con placebo. En el ensayo de monoterapia, la hipotensión ortostática no dio lugar a la interrupción del fármaco y la retirada prematura en los pacientes tratados con rasagilina o los pacientes tratados con placebo.

Cuando se utilizó como complemento de la levodopa, se notificó hipotensión ortostática en aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con 0,5 mg de rasagilina, el 9% de los pacientes tratados con 1 mg de rasagilina y el 3% de los pacientes tratados con placebo. La hipotensión ortostática provocó la interrupción del fármaco y el retiro prematuro de los ensayos clínicos en un paciente (0,7%) tratado con rasagilina 1 mg / día, ningún paciente tratado con rasagilina 0,5 mg / día y ningún paciente tratado con placebo fueron retirados.

Los datos de ensayos clínicos sugieren que la hipotensión ortostática ocurre con mayor frecuencia en los primeros dos meses de tratamiento con rasagilina y tiende a disminuir con el tiempo.

Alucinaciones:

En el estudio de monoterapia, las alucinaciones se informaron como un evento adverso en el 1,3% de los pacientes tratados con 1 mg de rasagilina y en el 0,7% de los pacientes tratados con placebo. En el ensayo de monoterapia, las alucinaciones provocaron la interrupción del fármaco y el retiro prematuro de los ensayos clínicos en el 1,3% de los pacientes tratados con 1 mg de rasagilina y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se usó como un complemento de la levodopa, las alucinaciones se informaron como un evento adverso en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con 0,5 mg / día, el 4% de los pacientes tratados con rasagilina 1 mg / día y el 3% de los pacientes tratados con placebo. Las alucinaciones provocaron la interrupción del fármaco y la retirada prematura de los ensayos clínicos en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con 0,5 mg / día o 1 mg / día y ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Los informes posteriores a la comercialización indican que los pacientes pueden experimentar empeoramiento del estado mental y cambios de conducta, que pueden ser graves, incluido un comportamiento similar al psicótico durante el tratamiento con rasagilina o después de comenzar o aumentar la dosis de rasagilina. Otros medicamentos recetados para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden tener efectos similares en el pensamiento y el comportamiento. Este pensamiento y comportamiento anormales pueden consistir en una o más de una variedad de manifestaciones que incluyen ideación paranoica, delirios, alucinaciones, confusión, comportamiento psicótico, desorientación, comportamiento agresivo, agitación y delirio.

Control de impulso / comportamientos compulsivos:

Se debe recomendar a los pacientes y cuidadores que sigan las instrucciones de dosificación proporcionadas por el médico. Los pacientes deben ser monitoreados regularmente para el desarrollo de trastornos de control de impulsos. Se debe informar a los pacientes y cuidadores que se han presentado síntomas de comportamiento asociados a trastornos de control de impulsos, como juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, compras compulsivas o consumo de comidas compulsivo en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y / u otros tratamientos dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo rasagilina. Debido a que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los médicos pidan específicamente a los pacientes y cuidadores que identifiquen nuevos patrones de comportamiento. Se recomienda la revisión del tratamiento si se desarrollan tales síntomas. Estos síntomas generalmente fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Uso en el embarazo

Los estudios reproductivos realizados con rasagilina en animales no revelaron ningún efecto negativo a dosis mucho más altas que las utilizadas en los estudios clínicos. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados de rasagilina en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Madres lactantes

Los datos experimentales indicaron que la rasagilina inhibe la secreción de prolactina y, por lo tanto, puede inhibir la lactancia. No se sabe si la rasagilina se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra mesilato de rasagilina a una mujer lactante.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia del mesilato de rasagilina en pacientes menores de 18 años.

Uso en ancianos

Aproximadamente la mitad de los pacientes en ensayos clínicos tenían 65 años o más. No hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad de los pacientes geriátricos y no geriátricos.

Dosificación y grupo etario:

Adultos, mayores de 18 años.

Dosis: 1 mg una vez al día con o sin Levodopa.

Puede tomarse con o sin alimentos.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia hepática leve no deben exceder una dosis de 0,5 mg una vez al día.

Vía de administración: Vía oral

Interacciones:

Meperidina

Se han precipitado reacciones graves, a veces fatales, con el uso concomitante de meperidina e inhibidores de la MAO, incluidos los inhibidores selectivos de la MAO-B.

Dextrometorfano

El uso concomitante de Rasagilina y dextrometorfano no se permitió en los estudios clínicos.

Se ha informado que la combinación de inhibidores de la MAO y dextrometorfano causa breves episodios de psicosis o comportamiento extraño. Por lo tanto, en vista de la actividad inhibitoria de la MAO de rasagilina, el dextrometorfano está contraindicado.

Inhibidores de MAO

El uso de Rasagilina está contraindicado con otros inhibidores de la MAO debido al aumento del riesgo de inhibición no selectiva de la MAO que puede provocar una crisis hipertensiva.

Medicamentos simpaticomiméticos

El uso concomitante de Rasagilina y medicamentos simpaticomiméticos no se permitió en los estudios clínicos. Las reacciones hipertensivas graves han seguido la administración de simpaticomiméticos e inhibidores de la MAO no selectivos. Se ha informado crisis hipertensiva en pacientes que toman la dosis recomendada de rasagilina y medicamentos simpaticomiméticos. Se ha notificado hipertensión grave en pacientes que tomaron la dosis recomendada de Rasagilina y gotas oftálmicas que contienen medicamentos simpaticomiméticos.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que Rasagilina es un IMAO selectivo, no se esperan reacciones hipertensivas con el uso concomitante de medicamentos simpaticomiméticos. Sin embargo, en vista de la actividad inhibidora MAO de la rasagilina, no se recomienda la administración concomitante de rasagilina y simpaticomiméticos, como los que se encuentran en los descongestionantes nasales y orales o los medicamentos que contienen efedrina o pseudoefedrina

Antidepresivos

No se recomienda el uso concomitante de Rasagilina con una de las muchas clases de antidepresivos (por ejemplo, ISRS, IRSN, triazolopiridina, tricíclicos o tetracíclicos). El uso concomitante de los inhibidores de la MAO está contraindicado.

Ciprofloxacina u otros inhibidores de CYP1A2

Las concentraciones plasmáticas de rasagilina pueden aumentar hasta 2 veces en pacientes que usan ciprofloxacina concomitante y otros inhibidores de CYP1A2. Esto podría resultar en un aumento de los eventos adversos.

Antagonistas dopaminérgicos

Es posible que los antagonistas de la dopamina, como los antipsicóticos o la metoclopramida, puedan disminuir la eficacia de rasagilina.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad.

En estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Parkinson, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron:

- a) cefalea, depresión, vértigo y gripe (influenza y rinitis) en monoterapia;
- b) disquinesia, hipotensión ortostática, caída, dolor abdominal, náuseas y vómitos, y sequedad en la boca junto con el tratamiento con levodopa;
- c) Dolor musculoesquelético, como dolor de espalda y cuello, y artralgia en ambos regímenes.



Estas reacciones adversas no se asociaron con una tasa elevada de interrupción del fármaco.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación en las Tablas 1 y 2 por clase de órgano del sistema y frecuencia utilizando las siguientes convenciones: muy comunes ($\geq 1 / 10$), comunes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), poco comunes ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1 / 100$), raro ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$), muy raro ($< 1 / 10,000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Monoterapia

La lista tabulada a continuación incluye reacciones adversas que se informaron con una mayor incidencia en estudios controlados con placebo, en pacientes que recibieron rasagilina 1 mg / día.

Infecciones e infestaciones

Comunes: *influenza*

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Comunes: carcinoma de piel

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Comunes: leucopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Comunes: alergia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco comunes: disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Comunes: *depresión*, alucinaciones.

Desconocido: Trastornos del control de impulsos

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: *cefalea*

Poco comunes: accidente cerebrovascular

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desconocido: Síndrome de serotonina, somnolencia diurna excesiva (EDS) y episodios de inicio repentino del sueño (SOS)

Trastornos oculares

Comunes: conjuntivitis

Trastornos del oído y del laberinto

Comunes: vértigo

Trastornos cardíacos

Comunes: angina de pecho

Poco comunes: infarto de miocardio

Trastornos vasculares

Desconocido: Hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: rinitis

Trastornos gastrointestinales

Comunes: flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: dermatitis

Poco comunes: rash vesiculoampolloso

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: dolor musculoesquelético, dolor cervical, artritis.

Trastornos renales y urinarios

Comunes: urgencia miccional

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Comunes: fiebre, malestar.

Terapia coadyuvante

La lista tabulada a continuación incluye reacciones adversas que se informaron con una mayor incidencia en estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron rasagilina 1 mg / día.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas

Poco comunes: melanoma cutáneo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Comunes: disminución del apetito

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos psiquiátricos

Comunes: alucinaciones, sueños anormales

Poco comunes: confusión

Desconocido: Trastornos del control de impulsos

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: disquinesia

Comunes: distonia, síndrome del túnel carpiano, trastorno del equilibrio

Poco comunes: accidente cerebrovascular

Desconocido: Síndrome de serotonina, somnolencia diurna excesiva (EDS) y episodios de inicio repentino del sueño (SOS).

Trastornos cardíacos

Poco comunes: angina de pecho

Trastornos vasculares

Comunes: hipotensión ortostática

Desconocido: Hipertensión

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos, sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: rash

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: artralgia, dolor cervical

Exploraciones complementarias

Comunes: disminución de peso

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: caída

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipotensión ortostática

En estudios ciegos controlados con placebo, se notificó hipotensión ortostática grave en un sujeto (0,3%) en el brazo de rasagilina (estudios adjuntos), ninguno en el brazo de placebo.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de ensayos clínicos sugieren además que la hipotensión ortostática ocurre con mayor frecuencia en los dos primeros meses de tratamiento con rasagilina y tiende a disminuir con el tiempo.

Hipertensión

La rasagilina inhibe selectivamente la MAO-B y no se asocia con un aumento de la sensibilidad a la tiramina a la dosis indicada (1 mg / día). En estudios ciegos controlados con placebo (monoterapia y adyuvante) no se informó hipertensión grave en ningún sujeto en el brazo de rasagilina. En el período posterior a la comercialización, se han notificado casos de hipertensión arterial, incluidos casos poco frecuentes de crisis hipertensiva asociados con la ingestión de cantidades desconocidas de alimentos ricos en tiramina en pacientes que tomaban rasagilina. En el período posterior a la comercialización, hubo un caso de presión arterial elevada en un paciente que usaba el hidrocloruro de tetrahidrozolina vasoconstrictor oftálmico mientras tomaba rasagilina.

Trastornos del control de impulsos

Un caso de hipersexualidad se informó en un estudio de monoterapia controlado con placebo. Durante la exposición posterior a la comercialización, se informó de lo siguiente con frecuencia desconocida: compulsiones, compras compulsivas, dermatilomanía, síndrome de desregulación de la dopamina, trastorno de control de impulsos, comportamiento impulsivo, cleptomanía, robo, pensamientos obsesivos, trastorno obsesivo-compulsivo, estereotipia, apuestas, apuestas patológicas , aumento de la libido, hipersexualidad, trastorno psicosexual, comportamiento sexual inapropiado.

Sueño excesivo durante el día y episodios de inicio repentino del sueño

La somnolencia diaria excesiva (hipersomnia, letargo, sedación, ataques del sueño, somnolencia, inicio repentino del sueño) puede ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y / u otros tratamientos dopaminérgicos. Se ha informado un patrón similar de somnolencia diaria excesiva después de la comercialización con rasagilina.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de pacientes tratados con rasagilina y otros medicamentos dopaminérgicos, que se quedan dormidos mientras realizan actividades de la vida diaria. Aunque muchos de estos pacientes informaron somnolencia mientras tomaban rasagilina con otros medicamentos dopaminérgicos, algunos percibieron que no tenían signos de advertencia, como somnolencia excesiva, y creían que estaban alerta inmediatamente antes del evento. Algunos de estos eventos se informaron más de un año después del inicio del tratamiento.

Alucinaciones

La enfermedad de Parkinson se asocia con síntomas de alucinaciones y confusión. En la experiencia posterior a la comercialización, estos síntomas también se han observado en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con rasagilina.

Síndrome de serotonina

Los ensayos clínicos de rasagilina no permitieron el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina con rasagilina, pero en los ensayos de rasagilina se permitieron los siguientes antidepresivos y dosis: amitriptilina ≤ 50 mg / diario, trazodona ≤ 100 mg / diario, citalopram ≤ 20 mg / diario, sertralina ≤ 100 mg / diario, y paroxetina ≤ 30 mg / diario.

Los pacientes tratados con antidepresivos, meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno han reportado casos de síndrome de serotonina potencialmente mortal asociados con agitación, confusión, rigidez, pirexia, metadona o propoxifeno concomitantemente con rasagilina (período post-comercialización).

Melanoma maligno

La incidencia de melanoma de piel en estudios clínicos controlados con placebo fue de 2/380 (0,5%) en rasagilina 1 mg como adyacente al grupo de tratamiento con levodopa frente a 1/388 (0,3%) de incidencia en el grupo de placebo. Se notificaron casos adicionales de melanoma maligno durante el

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

período posterior a la comercialización. Estos casos fueron considerados graves en todos los informes.

Condición de venta: Con formula facultativa

Norma farmacológica: 19.13.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario ajustado al presente concepto.

3.1.5. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. MEBEMINT® TABLETAS

Expediente : 20156747
Radicado : 20181268361
Fecha : 27/12/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 200 mg de Mebeverina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta gastroresistente o de liberación retardada

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento sintomático de dolor y espasmos abdominales, alteraciones intestinales y molestias intestinales en relación con el síndrome del intestino irritable. Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedad orgánica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes. Íleo paralítico.

No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones.

Mucoviscidosis. Porfiria.

Niños menores de 10 años

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Ocasionalmente el producto puede producir mareos y/o vértigo y este efecto debe ser considerado respecto a la habilidad de conducir y operar maquinaria. Insuficiencia renal y hepática graves. Pacientes con problemas cardíacos
Precaución en pacientes con glaucoma e hipertrofia prostática.

Reacciones adversas:

Se han reportado los siguientes eventos adversos: hipersensibilidad, cefalea, mareo, depresión, diarrea y constipación han sido reportados de forma aislada. Otros eventos adversos son: reacciones alérgicas (urticaria, exantema, edema facial, angioedema), reacciones de hipersensibilidad (inclusive anafilácticas).

Interacciones:

No se han reportado interacciones clínicamente significativas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de MEBEMINT® en adultos es de 1 tableta 2 veces al día, vía oral, antes de las comidas.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181268361

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.



3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 48MG BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 32MG

Expediente : 20153711
Radicado : 20181226859
Fecha : 02/11/2018
Interesado : Farma De Colombia S.A.S

Composición:

Cada comprimido contiene 26mg de Betahistina Diclorhidrato

Forma farmacéutica:

Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Vértigo de origen vestibular, Vértigo periférico, Vértigo posicional benigno, Síndrome de meniere

Contraindicaciones:

Alergia conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Feocromocitoma. Pacientes con úlcera péptica activa.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes con asma bronquial deben tratarse con precaución. También se aconseja precaución en pacientes con historia de úlcera péptica. No se recomienda su administración durante el embarazo, a menos que sea absolutamente indispensable y siempre bajo estricto control médico. La administración concomitante con antihistamínicos puede disminuir la efectividad de la Betahistina. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Reacciones adversas:

Dentro de los eventos adversos reportados se pueden encontrar: Sincope, enrojecimiento, prurito, erupciones de la piel, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, cefalea, fatiga, insomnio, mareo, visión borrosa, aumento en la frecuencia urinaria y broncoespasmo. Los más frecuentes son de índole gastrointestinal.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interacciones:

Basados en datos de estudios “in vitro indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por drogas que inhiben monoaminaoxidasa

(MAO), (por ejemplo, la selegilina).

Como la betahistina es un análogo de la histamina, una interacción con anti-histamínicos puede, afectar la eficacia de estos medicamentos.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Las dosis recomendadas de Betahistina tabletas de liberación prolongada para adultos varían de 32-48 mg por día.

Las tabletas de liberación prolongada deben ser tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

La dosis debe ser individualmente adaptada de acuerdo con la respuesta terapéutica. Betahistina tabletas de liberación prolongada no está indicado en menores de 18 años, debido a que la información sobre seguridad y eficacia es insuficiente.

La duración del tratamiento será por el tiempo que el médico lo considere necesario y/o hasta la desaparición de los síntomas vertiginosos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación la evaluación farmacológica de la nueva concentración 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 estudios clínicos que soporten la seguridad y eficacia de la nueva forma farmacéutica (liberación prolongada) de las concentraciones solicitadas (32 mg y 48 mg). Los artículos científicos allegados no soportan la seguridad y eficacia de las concentraciones en dicha forma farmacéutica.**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





- **Aclarar la forma farmacéutica del producto si es prolongada o dual y cuál es la composición del producto que se someterá a registro sanitario. Lo anterior en atención a que allega un estudio en el cual compara dos diferentes formulaciones. Justificar el estudio de bioequivalencia realizado frente al innovador, por cuanto no tienen la misma liberación (inmediata vs. prolongada).**

3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. TAMOXIFEN TECNIMEDE S.A.

Expediente : 20103375
Radicado : 20181220677
Fecha : 26/10/2018
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S
Fabricante : Lab. Zeneca Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 30.34 mg de Tamoxifeno Citrato

Forma farmacéutica: Tableta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.2. CLONAZEPAM 0,5 MG TABLETAS

Expediente : 19978468
Radicado : 2017095341 / 20181156476
Fecha : 03/08/2018
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0.5 mg de Clonazepam USP

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado inicial con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

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

- **Allegar protocolo de la validación de la metodología analítica completa de disolución para los pH's 1.2, 4.5 y 6.8, incluyendo los datos primarios, el informe de resultado, condiciones de ensayo, equipos, parámetros evaluados y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
- **Allegar perfiles de disolución comparativos y sus tablas de datos frente al medicamento de referencia para los tres pH (1.2; 4.5 y 6.8). Allegar los soportes cromatograficos con los cuales se realizó la cuantificación.**
- **Allegar Certificado de calidad del producto referencia donde se indique el lote, fecha de vencimiento y resultado de la valoración (potencia).**
- **Allegar documento donde se aclare el número y tamaño del lote del medicamento test.**
- **Allegar estudio estadístico realizado a los resultados obtenidos tanto para la validación como para los ensayos de disolución a los tres pH's.**
- **Allegar evaluación de los resultados del ensayo de disolución y el efecto del filtro utilizado.**
- **Allegar estudios de solubilidad del medicamento con sus respectivos soportes.**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.1.7.3. LEVTEC 1000 MG TABLETA
LEVTEC 500 MG TABLETA
OROZCO, OLARTE**

Expediente : 20115425 / 20028623
Radicado : 20181016715/2018124745/20191077148
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.
Fabricante : Jubilant Generics Limited

Composición:

- Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam
- Cada tableta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012907 emitido mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20191096666 23/05/2019.

3.1.7.4. EVITRAN® 75 MG

Expediente : 20144925
Radicado : 20181092215 / 20181250454 / 20191081638/20191091210
Fecha : 03/05/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Dabigatran Etxilato Mesilato equivalente a Dabigatran Base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018011886 emitido mediante Acta No. 31 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.7., y alcance al radicado 20181092215, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 31 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.7., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Dabigatran cápsula 75 mg fabricado por Alkem Laboratories Ltd lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

- No presentó los perfiles de disolución en el medio de control de calidad.
- Se evidencia que para los datos primarios presentados en el ensayo a pH 1,2 de Dabigatran 150 mg , no da cumplimiento a la resolución 1124 de 2016, numeral 10.6 Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos, donde se describe que para determinar f2, los datos medios del coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más del 10%, encontrándose para el minuto 5 y 10 minutos (112,19 y 186,65 %) y 15 y 20 minutos (52,99 y 18,96%) respectivamente.
- No presenta la validación completa para los pH 1,2, 4,5 y 6,8.
- No allegan soporte que demuestre que el centro se encontraba certificado en fecha previa a la realización de perfiles de disolución.

3.1.7.5. GABAPENTIN 400 MG

Expediente : 19948604
Radicado : 20181252518
Fecha : 10/12/2018
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada cápsula contiene 400 mg de Gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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 / in vitro del 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 contrato entre CES y Delivery para el presente estudio. Adicionalmente indicar las funciones de cada centro en el estudio.**
- **Indicar y describir las desviaciones al protocolo.**
- **Allegar la prueba de efecto matriz de la validación del estudio in vivo.**
- **Indicar los lotes de las matrices utilizadas en el ensayo de selectividad y allegar la descripción detallada en donde se evidencie que la selectividad se probó usando por lo menos 6 muestras de matriz blanco de procedencias distintas, en la validación del estudio in vivo.**
- **Allegar la secuencia cromatográfica de la validación y del estudio in vivo.**
- **Allegar el system suitability donde se evidencie los parámetros de integración utilizados para los estándares y los parámetros de integración utilizados para las muestras.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el producto test y el de referencia es de 5%.**
- **Allegar el certificado o soporte del estándar primario de gabapentina, con el que se valoró y aprobó el estándar secundario utilizado.**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar nuevamente los resultados de precisión de la validación de los perfiles de disolución porque son ilegibles.**
- **Radical al grupo de Registros Sanitarios la respectiva modificación a la formulación, allegando la respectiva información de calidad, teniendo en cuenta que la formulación con la cual se realizó el estudio de bioequivalencia es diferente a la formulación que reposa en el Registro sanitario vigente.**

3.1.7.6. RAZATEC (RASAGILINA) 0,5 MG TABLETAS

Expediente : 20155594
Radicado : 20181254986
Fecha : 12/12/2018
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 0.5 mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- **Justificar la realización de la validación de la disolución a pH 1.0 utilizando un volumen de medio de 500mL y cuando son presentados los perfiles de disolución de los pHs 4.5 y 6.8 de los productos test se reporta la utilización de un volumen de 900mL, (Resolución 1124 de 2016 en su numeral 10.1.2.1. IFAs de disolución muy rápida, recomienda utilizar 900mL.).**



- Justificar la realización de la validación y del estudio utilizando un pH de 1.0 cuando la Resolución 1124 de 2016 considera el pH de 1.2.
- Allegar resultados tabulados y perfil de disolución del medicamento de referencia a los pHs de 4.5 y 6.8
- Allegar protocolo y resultados del estudio de solubilidad realizado al fármaco Rasagilina.
- Allegar Certificado de calidad del producto referencia donde se indique el lote, fecha de vencimiento y resultado de la valoración (potencia).
- Aclarar el motivo por el cual no se incluye la evaluación y los resultados los parámetros de Selectividad y Límite de cuantificación (LOQ) en la validación de disolución realizada para los tres pH's.

3.1.7.7. CAPECITABINA 500 MG

Expediente : 20155788
Radicado : 20181257380
Fecha : 14/12/2018
Interesado : Clínicos y Hospitales de Colombia S.A
Fabricante : Haupt Pharma Amareg, GMBH

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- Considerando que el estudio fue realizado en 2013, 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.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Corroborar la información suministrada en el tamaño del lote industrial y los lotes evaluados para cada una de las concentraciones de Capecitabina 150 mg y 500 mg. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3. de la resolución 1124 de 2016 *“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 del producto test utilizado para el estudio in vivo, puesto que el allegado corresponden a otro lote. Además allegar los certificados del producto test y biolote utilizados para la realización del estudio de Bioexención por proporcionalidad de dosis.
- Allegar dentro del estudio información que evidencie que el fabricante del producto test es Haupt Pharma, dado que en el estudio menciona que el producto es de Laboratorios Normon S.A..
- Explicar por qué al sujeto 13 y 15 no se le administró el medicamento en fecha 2013-06-24/25 como al resto de los voluntarios.
- Allegar la Poliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
- Allegar los parámetros farmacocinéticos faltantes en la Tabla 23. *Individual pharmacokinetic parameters of Capecitabine Normon* para los sujetos 16 (periodo 3), 19 (periodo 2), 21 (periodo 3), puesto que si se evidencian los datos de concentración sanguínea para esos sujetos en esos periodos. Allegar nuevamente la estadística del estudio, incluyendo estos sujetos.
- Allegar los perfiles de disolución comparativos para optar a Bioexención por proporcionalidad de dosis en el medio de control de calidad, cumpliendo lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, numeral 10.3.2.1. Comprimidos de liberación inmediata.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro que desarrolló el estudio de Bioexención 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 ó por lo que establece la circular 1000-113-18.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar la validación de la metodología analítica completa para los perfiles de disolución en cada uno de los pH (1,2, 4,5 y 6,8), incluyendo los datos primarios y los respectivos soportes instrumentales (20% del total obtenido).**
- **Allegar las respuestas instrumentales (20%) de los perfiles de disolución realizados para optar a Bioexención por proporcionalidad de dosis.**

3.1.7.8. LEVETIRACETAM 1 G

Expediente : 20115342
Radicado : 20181125440 / 20181247209
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Tecnoquimicas S.A
Fabricante : Tecnoquimicas S.A

Composición: Cada tableta contiene 1 g de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta con o sin recubrir

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013126 emitido mediante Acta No. 30 de 2018, numeral 3.1.7.5, con el fin de 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 dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 30 de 2018, numeral 3.1.7.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Levetiracetam 1000 mg tabletas fabricado por Laboratorios Tecnoquímicas S.A. Cali-Colombia frente al producto de la referencia Keppra® 1000 mg tabletas de USB Pharma S.A. Bélgica.

3.1.7.9. PREZOC 100 MG

Expediente : 20001296
Radicado : 20181268510

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 27/12/2018
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Sofarimex / Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Metoprolol Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

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

Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Considerando que la forma farmacéutica del producto es de liberación prolongada, allegar el estudio en condiciones post-prandiales de acuerdo a la Resolución 1124 de 2016 numeral: 7.1.4.

3.1.7.10. LOXIDICIN 2MG/ML SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE

Expediente : 20156933
Radicado : 20181270049
Fecha : 31/12/2018
Interesado : Reddy's Laboratories S.A.S.
Fabricante : Natco Pharma Ltd.

Composición:
Cada suspensión contiene 2mg/mL de Doxorubicina

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 del producto de la referencia, con fines de solicitud de Registro Sanitario nuevo.

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

- **Indicar dentro del estudio, donde se encuentra el informe de la desviación presentada de la no aleatorización de los pacientes incluidos en el estudio en los centros numerados 111 y 115.**
- **Allegar los certificados de Buenas Prácticas Clínicas de los centros clínicos donde se realizó el estudio.**
- **Allegar el apéndice XI del informe bionalítico donde se realiza la investigación detallada de la situación presentado con el incorrecto almacenamiento de las muestras 10501-10504 del estudio. Explicar si el no correcto almacenamiento de estas muestras justifica que no se haya realizado el análisis estadístico de los 69 pacientes.**
- **Allegar el estudio in vitro de la Distribución del tamaño del liposoma.**
- **Allegar el estudio in vitro de perfiles de disolución.**
- **Allegar los ensayos de Selectividad, Límite de cuantificación, Linealidad y Recuperación para la validación de la metodología bioanalítica de determinación de Doxorubicina encapsulada y Doxorubicina total en plasma, por separado para cada uno de los analitos , dado que en el documento de la validación se especifica que las metodologías de extracción de la doxorubicina total es diferente a la de doxorubicina encapsulada y solo se encuentra un (1) resultado para las dos en conjunto.**
- **Allegar las tablas de resultados del ensayo de la validación bioanalítica para Doxorubicina encapsulada y doxorubicina total para el ensayo de efecto carry over. Allegarla por separado para cada uno de los analitos.**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Explicar por qué para la adenda I y II de la validación de la metodología bioanalítica para determinar Doxorubicina total y doxorubicina encapsulada en plasma usando LC-MS/MS se utilizaron los cromatógrafos LCMS/MS 25 y LCMS/MS 45 respectivamente y no el cromatógrafo LCMS/MS 15 que fue el equipo utilizado en la validación inicial. Allegar el ensayo de robustez entre los 3 equipos donde se demuestre que no existen diferencias significativas en los resultados obtenidos entre ellos.**
- **Explicar por qué para la adenda I y II de la validación de la metodología bioanalítica para determinar Doxorubicina libre en plasma usando LC-MS/MS se utilizaron los cromatógrafos LCMS/MS 15 y LCMS/MS 22 respectivamente y no el cromatógrafo LCMS/MS 13 que fue el equipo utilizado en la validación inicial. Allegar el ensayo de robustez entre los 3 equipos donde se demuestre que no existen diferencias significativas en los resultados obtenidos entre ellos.**
- **Allegar el 20% de los cromatogramas de las validaciones realizadas para el Doxorubicinol, Doxorubicina total, Doxorubicina encapsulada y Doxorubicina libre.**
- **Allegar la transferencia de la validación de la metodología bioanalítica para determinar Doxorubicinol en plasma usando LC-MS/MS, pues se evidencia que el equipo cromatógrafo utilizado en la validación (LC MS/MS 38) es diferente a los utilizados en el ensayo bioanalítico (LC MS/MS 41 y LC MS/MS 42).**
- **Allegar la transferencia de la validación de la metodología bioanalítica para determinar Doxorubicina encapsulada y Doxorubicina total en plasma usando LC-MS/MS, pues se evidencia que el equipo cromatógrafo utilizado en la validación (LC MS/MS 15) es diferente a los utilizados en el ensayo bioanalítico (LC MS/MS 22, LC MS/MS 25 y LC MS/MS 45).**
- **Allegar la transferencia de la validación de la metodología bioanalítica para determinar Doxorubicina libre en plasma usando LC-MS/MS, pues se evidencia que el equipo cromatógrafo utilizado en la validación (LC MS/MS 13) es diferente a los utilizados en el ensayo bioanalítico (LC MS/MS 22).**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Explicar por qué en la Tabla 14.2.1.3. –Pharmacokinetic parameters of Total Doxorubicin for patients excluded from statistical analysis se encuentran incluidos los sujetos 10110 y 10806. Estos pacientes se encuentran incluidos dentro del listado de 69 pacientes que terminaron el estudio. Recuerde que se debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016, numeral 7.2.3. Exclusión de datos, donde se indica que “La exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable”. Si la razón de la exclusión fue estadística o farmacocinética, allegar nuevamente los resultados farmacocinéticos del estudio incluyendo estos sujetos.
- Explicar por qué en la Tabla 14.2.1.3. –Pharmacokinetic parameters of Liposome Encapsulated Doxorubicin for patients excluded from statistical analysis se encuentran incluidos los sujetos 10805, 10806, 10809 y 10812. Estos pacientes se encuentran incluidos dentro del listado de 69 pacientes que terminaron el estudio. Recuerde que se debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016, numeral 7.2.3. Exclusión de datos, donde se indica que “La exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable”. Si la razón de la exclusión fue estadística o farmacocinética, allegar nuevamente los resultados farmacocinéticos del estudio incluyendo estos sujetos.
- Explicar por qué en la Tabla 14.2.3.4. –Pharmacokinetic parameters of Unencapsulated Doxorubicin for patients excluded from statistical analysis se encuentra incluido el sujeto 10811. Este paciente se encuentra incluido dentro del listado de 69 pacientes que terminaron el estudio. Recuerde que se debe dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016, numeral 7.2.3. Exclusión de datos, donde se indica que “La exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable”. Si la razón de la exclusión fue estadística o farmacocinética, allegar nuevamente los resultados farmacocinéticos del estudio incluyendo este sujeto.
- Allegar los estudios correspondientes para establecer la equivalencia de las características de los liposomas, siguiendo lo establecido en la guía de la FDA para el producto Doxorubicina Clorhidrato, que incluye : Composición del liposoma, estado del fármaco encapsulado, ambiente interno (volumen, pH, sulfato y concentración del ion amonio), Morfología del liposoma y numero de laminillas, Transiciones de fase de bicapa lipídica, distribución del tamaño del liposoma, PEG en la superficie del liposoma,

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



potencial eléctrico de superficie de carga y fuga in vitro en diferentes condiciones.

3.1.7.11. SUMIROL 2.5mg

Expediente : 20142533
Radicado : 20181054750 / 20181181813
Fecha : 06/09/2018
Interesado : Laboratorios Legrand
Fabricante : Synthon Chile LTDA

Composición: Cada tableta contiene 3.5 mg de Everolimus

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 22 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.18., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto Everolimus 2,5 mg tabletas SYNTHON CHILE LTDA, frente al biolote.

3.1.7.12. LAFAXIN®

Expediente : 20112109
Radicado : 2016095801 / 2016169260 / 2017077291/ 20191010769
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A

Composición:

- Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 225 mg.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg.
- Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75 mg.
- Cada tableta contiene Venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 37.5 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018020925 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 08 de 2018 SEM, numeral 3.1.6.1., en el sentido de recomendar negar el estudio de bioequivalencia, por cuanto los argumentos presentados en el recurso de reposición no desvirtúan los motivos de la negación. Lo anterior, dado que: Se considera que no se allegaron los soportes para evidenciar que el centro clínico donde se desarrollaron varios estudios presentados Sf Ioan Cel Nou-Hospital de Emergencia del Departamento de Cardiología de Rumania y el centro que desarrolló la parte bioanalítica Serv International Srl. Bucharest se encontraban certificados antes de la realización de los estudios.

3.1.7.13. HB ONCOBRAIN® 250MG CAPSULAS

Expediente : 20060916
Radicado : 20191008984
Fecha : 21/01/2019
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Haupt Pharma Amareg GmbH

Composición:
Cada capsula contiene 250mg de Temozolamida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia, con fines de renovación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.14. RASAGILINA 1MG

Expediente : 20158581
Radicado : 20191027550
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Logistics Business Services Colombia S.A.S.
Fabricante : Genepharm S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo del producto de la referencia, con fines de solicitud de Registro Sanitario nuevo.

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

- **Allegar soporte que demuestre que el centro donde se desarrolló la parte clínica se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016, previo a la realización del estudio.**
- **Dado que el estudio se realizó en el año 2014, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación ni en el proceso de**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





manufactura del medicamento con que se desarrolló el estudio de Bioequivalencia y que puedan afectar a absorción del fármaco.

- **Complementar el ensayo de efecto matriz de la metodología Bioanalítica allegado, con muestras Hiperlipémicas.**
- **Allegar los documentos de procedimientos mencionados dentro del estudio SOP ANE 25.05 , el SOP ANE 25.05 y ANE 29.02**

3.1.7.15. PROCLOR® 75 MG CAPSULA

Expediente : 20104026
Radicado : 2017158968 / 20181134789 / 20181247159
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
Fabricante : West Pharma - Produções de Especialidades Farmacéuticas S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 75 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012149 emitido en el Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.7.18., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.7.18, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos como soporte de la solicitud de adición de fabricante. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada.

3.1.7.16. PRAMIXOLE 0.375 MG TAB

Expediente : 20127419
Radicado : 2017066497 / 20181096420 / 20181222445 / 20191010810

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 17/05/2018-29/10/2018-23/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 0.375 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcances al radicado con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Medicamentos y productos Biologicos recomienda no aprobar el estudio de bioequivalencia, dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.5, por cuanto allega estabilidad del analito y patrón interno para un periodo de 30 días de almacenamiento, periodo que no corresponde al tiempo total en el cual estuvieron las muestras almacenadas bajo las condiciones de procesamiento. (Numeral 7.5 resolución 1124 de 2016).

En la fórmula del producto, la función de surfactante para los excipientes no es correcta.

3.1.7.17. PRAMIXOLE 3,0mg

Expediente : 20127415
Radicado : 2017066483 / 20181231720 / 20181252148 / 20191010817
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 3.0 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcances al radicado con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala de Medicamentos recomienda negar los perfiles de disolución para el producto Pramixole 3.0mg tableta de liberación prolongada por las siguientes razones:

- **No se dio cumplimiento a lo indicado en el Acta No. 03 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.6 ya que el estudio in vivo no fue aprobado (radicado 2017066497). Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.**
- **El interesado presenta perfiles de disolución de los productos de referencia (Mirapex 0,375mg) y el producto Pramixole de 0.375mg (anexos 15 y 16 del radicado 20181231720) no dando cumplimiento con lo requerido el acta 03 de 2018 numeral 3.1.7.6 que indica presentar los perfiles de disolución del producto Pramixole 3,0mg frente al producto con el cual fue realizado el estudio de bioequivalencia in-vivo (biolote) Pramixole 0,375mg**
- **No da cumplimiento con el desarrollo de la validación a los pHs 1,2 , 4,5 y 6,8 previo al análisis de los perfiles de los productos.**

En la fórmula del producto, la función de surfactante para los excipientes no es correcta.

3.1.7.18. PRAMIXOLE 4,5mg

Expediente : 20127414
Radicado : 2017066478 / 20181224145 / 20181227013 / 20191010820
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 4.5 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala de Medicamentos recomienda negar los perfiles de disolución para el producto Pramixole 4,5mg tableta de liberación prolongada por las siguientes razones:

- No se dio cumplimiento a lo indicado en el acta 03 de 2018, numeral 3.1.7.7 ya que el estudio in vivo no fue aprobado (radicado 2017066497). Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.
- La validación de los perfiles de disolución fue realiza en el año 2018 fecha posterior al análisis de los perfiles de disolución de los productos los cuales se realizaron en el año 2013, no dando cumplimiento con realizar el análisis posterior a la validación como establece la resolución 1124 de 2016.

En la fórmula del producto, la función de surfactante para los excipientes no es correcta.

3.1.7.19. PRAMIXOLE 0,75mg

Expediente : 20127417
Radicado : 2017066487 / 20181224147 / 20181227015 / 20191010809
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Laboratorios Legrand
Fabricante : Macleods Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta contiene 0.75 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcances al radicado con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto de la referencia.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala de Medicamentos recomienda negar los perfiles de disolución para el producto Pramixole 0,750mg tableta de liberación prolongada por las siguientes razones.

- No se dio cumplimiento a lo indicado en el acta 03 de 2018, numeral 3.1.7.8 ya que el estudio in vivo no fue aprobado (radicado 2017066497). Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.
- La validación de los perfiles de disolución fue realiza posterior al análisis de los perfiles de disolución de los productos los cuales se realizaron en el año 2013, no dando cumplimiento con realizar el análisis posterior a la validación como establece la resolución 1124 de 2016.

En la fórmula del producto, la función de surfactante para los excipientes no es correcta.

3.1.7.20. PRAMIPEXOL 0.375 MG

Expediente : 20138052
Radicado : 2017180878/20191011080/ 20191038792
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.375 mg de Pramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018014883 emitido mediante Acta No.15 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.5., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado ha dado respuesta satisfactoria con lo requerido en el Acta No.15 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.5., por lo que recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Pramipexol Diclorhidrato monohidrato 0.375mg comprimido de liberación prolongada fabricado por Eurofarma Laboratorios S.A, con domicilio en Sao Paulo, Brasil frente al producto de referencia Pramipexol 0.375mg comprimido de liberación prolongada marca Mirapex (Colombia) Sifrol (Brasil) de Boehringer Ingelheim Pharna GmbH .

3.1.7.21. PRAMIPEXOL 0.75 MG

Expediente : 20138054
Radicado : 2017180884 / 20191002738
Fecha : 09/01/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

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

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013158 emitido mediante Acta No.15 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.5., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda negar los perfiles de disolución para el producto Pramipexol 0,750mg tableta de liberación prolongada por cuanto no dio respuesta satisfactoria al Acta No.15 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.5., no presento la validación de los perfiles a los 3 pHs 1,2; 4,5 y 6,8 adicional allega resultados de los perfiles de disolución solo a pH 6.8, con 6 unidades, por lo anterior no da cumplimiento con lo establecido en el numeral 10.6 de la resolución 1124 de 2016.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.22 TROMUS 0,375 MG

Expediente : 20138694
Radicado : 2017186608 / 20181128810 / 20191007427 / 20191047880
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 0.375 mg de Diclorhidrato de Paramipexol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013523 emitida mediante Acta No. 25 de 2018, numeral 3.1.7.11 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado ha dado respuesta satisfactoria a lo requerido en el Acta No.25 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.11, por lo que recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Praxol (Pramipexol Diclorhidrato monohidrato) 0,375mg comprimido de liberación prolongada fabricado por Eurofarma Laboratorios S.A, con domicilio en Sao Paulo, Brasil; frente al producto de referencia Pramipexol 0.375mg comprimido de liberación prolongada marca Mirapex (Colombia) Sifrol (Brasil) de Boehringer Ingelheim Pharna GmbH.

3.1.7.23. TROMUS 0,750 MG

Expediente : 20138695
Radicado : 2017186620/20191011089/20191047874
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 0.375 mg de Diclorhidrato de Paramipexol

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018014980 emitida mediante Acta No. 25 de 2018, numeral 3.1.7.12 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución para el producto Pramixole 0,750mg tableta de liberación prolongada, por cuanto el interesado no da respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 25 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.12; no presento la validación de los perfiles a los 3 pHs 1,2; 4,5 y 6,8 y allega resultados de los perfiles de disolución solo a pH 6,8, no dando cumplimiento con lo establecido en el numeral 10.6 de la resolución 1124 de 2016.

3.1.7.24. PROCLOR® 150 MG CAPSULA

Expediente : 20104023
Radicado : 2017158970 / 20191031215
Fecha : 21/02/2019
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
Fabricante : West Pharma - Produções de Especialidades Farmacéuticas S.A.

Composición: Cada capsula dura contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica:

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016433 emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.7.19, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 21 de

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2018, numeral 3.1.7.19, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos como soporte de la solicitud de adición de fabricante. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes.

3.1.7.25. PROCLOR® 300 MG CAPSULAS

Expediente : 20104030
Radicado : 20181144021 / 20191026534
Fecha : 14/02/2019
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.
Fabricante : West Pharma - Produções de Especialidades Farmacéuticas S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018015155 emitido mediante Acta No. 25 de 2018, numeral 3.1.7.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.7, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos como soporte de la solicitud de adición de fabricante. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada.

3.1.7.26. LENALIDOMIDA 10 mg CÁPSULAS

Expediente : 20136207
Radicado : 2017160977 / 20181233694
Fecha : 14/11/2018

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : Cipla Limited

Fabricante : Cipla Limited

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura o blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010894 emitida mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.1.7.5., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.1.7.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Lenalidomida 10 mg Cápsulas fabricado por Cipla Limited frente al producto de la referencia Revlimid® (lenalidomide) capsulas 10 mg, Celgene Corporation.

Tenga en cuenta que 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.

3.1.7.27. LENOSIDE 25 mg

Expediente : 20136208

Radicado : 2017161000 / 20181247529 / 20181223750

Fecha : 30/10/2018

Interesado : Cipla LTD

Fabricante : Cipla LTD

Composición: Cada cápsula dura contiene 25 mg de Lenalidomida

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010219 emitida mediante Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.7.3 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Lenalidomida 25 mg Cápsulas fabricado por Cipla Limited frente al producto de la referencia Revlimid® (lenalidomide) capsulas 25 mg, Celgene Corporation.

Tenga en cuenta que 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.

3.1.7.28. LENALIDOMIDA CAPSULAS 5 MG

Expediente : 20137943
Radicado : 2017179506 / 20181236950
Fecha : 22/11/2018
Interesado : Cipla Limited
Fabricante : Cipla Limited

Composición: Cada cápsula contiene 5 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012888 emitida mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.1 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución (proporcionalidad de dosis) para el producto Lenalidomide capsulas 5 mg fabricado por Cipla Limited frente al Biolote Lenalidomide de 10 mg.

Tenga en cuenta que 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.

3.1.7.29. LENALIDOMIDA CAPSULAS 15 MG

Expediente : 20137942
Radicado : 2017179500 / 20181237562
Fecha : 22/11/2018
Interesado : Cipla Limited
Fabricante : Cipla Limited

Composición: Cada cápsula contiene 15 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010945 emitida mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.2 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 22 de 2018, numeral 3.1.7.2. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución (proporcionalidad de dosis) para el producto Lenalidomide capsulas 15 mg fabricado por Cipla Limited frente al Biolote Lenalidomide de 25 mg.

Tenga en cuenta que 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.

3.1.7.30. ETERSA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20072872
Radicado : 20191044718
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia 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:

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Aclarar la composición cuali-cuantitativa del producto con el cual se realizó el estudio de bioequivalencia (lote E0113), teniendo en cuenta que la fórmula allegada en el formato de presentación y la fórmula aprobada en el registro sanitario vigente son diferentes.**
- **El interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación del medicamento con el cual realizó el estudio de bioequivalencia que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- **Justificar técnicamente por qué se realizó en la matriz suero, teniendo en cuenta que las guías internacionales recomiendan que se realice en plasma.**
- **Aclare con soportes el tamaño del lote con el cual se realizó el estudio de bioequivalencia (lote E0113), toda vez que en el formato de presentación y en el certificado de análisis (folio 254) se indica que corresponde a 650 unidades y en la aclaración allegada al final del formato de presentación, se indica que corresponde a 1000 unidades. Para lo anterior tenga en cuenta lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016: *“...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 incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia (lote 3C6021B). Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el producto test y el de referencia es de 5%.**
- **Allegar los certificados del estándar interno y del estándar primario utilizados en el estudio.**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar la estabilidad a largo plazo desde el tiempo que fueron obtenidas las muestras de los voluntarios hasta el análisis analítico de las mismas. Se indica que las muestras se almacenaron por un periodo de 1 año (folio 83), allegue la estabilidad en ese periodo.**
- **Allegar el reporte de la monitoria del estudio.**
- **Allegar dos tablas de resultados, una que incluya el promedio y la desviación estándar para el medicamento test y referencia de cada parámetro farmacocinético; y otra tabla de Cmax, AUC0-t, AUC0-inf, que incluya: intervalo de confianza 90%, punto medio (radio), CV intraindividual y potencia estadística.**
- **Indicar si hubo desviaciones al protocolo.**
- **En la validación de la metodología bioanalítica allegar las pruebas de carry over y de efecto matriz.**
- **Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el estudio de bioequivalencia como para la validación.**
- **Allegar la secuencia cromatografica del estudio**

3.1.7.31. QUETIAPINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20108283
Radicado : 20191052849
Fecha : 21/03/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Pharmathen International S.A.

Composición: Cada tableta contiene 460,48 mg de Quetiapina Fumarato, equivalentes a Quetiapina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 / in vitro del producto de la referencia

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

- De acuerdo a lo indicado por el interesado en el formato de presentación, el producto test se comercializa en Grecia, se debe allegar el soporte de esta autorización para cada concentración (50mg, 150mg, 200mg, 300mg y 400mg).
- Justificar por qué se realizan los perfiles de disolución en condiciones diferentes a las establecidas en la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los perfiles de disolución.
- Allegar la validación de la metodología analítica de los perfiles de disolución completa, incluyendo los datos primarios, resultados y conclusiones. Lo allegado no indica la metodología analítica, ni las condiciones de disolución, así como tampoco permite establecer ésta si fue realizada a los 4 pHs en los cuales se realizaron los perfiles de disolución.

3.1.7.32. XELODA® TABLETAS LACADAS 500MG

Expediente : 229745
Radicado : 20191041398
Fecha : 07/03/2019
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Shangai Roche Pharmaceuticals Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia.

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

- **Allegar los soportes de la transferencia de tecnología. Lo allegado es un resumen.**
- **Allegar el CVL original de Suiza.**

3.1.7.33. TOPIRAMATO

Expediente : 20133564
Radicado : 2017132801 / 20181189575 / 20191066466 / 20191090499 /
20191022492
Fecha : 08/02/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Topiramato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2019002255 emitida mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.1.7.17, y alcance al radicado No. 2017132801 de acuerdo al concepto emitido en Acta No. 35 de 2018, numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 35 de 2018, numeral 3.1.7.7., en el sentido de recomendar negar el estudio de bioequivalencia. Lo allegado por el interesado no desvirtúa los argumentos de la negación. Se reitera que aún con los resultados allegados por el interesado no se demuestra estabilidad en un porcentaje considerable de las muestras de

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los 4 voluntarios y se desconoce el porcentaje total de las muestras que no fueron estables del total de voluntarios.

3.1.7.34. VENOXOR 150 MG

Expediente : 20023112
Radicado : 20191044312
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Calier Farmaceutica de Colombia S.A
Fabricante : Pharmaten S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 169,71 mg de Venlafaxina Clorhidrato equivalente a Venlafaxina

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

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 el producto de la referencia.

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

- **Considerando que el estudio fue realizado en 2005, 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, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- **Allegar el estudio en ayuno de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.1.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: “para los productos de liberación modificada de administración oral se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones postprandiales”.**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar el estudio en estado estacionario dadas las características del producto (forma de dosificación de liberación extendida con una tendencia a acumular) (numeral 7.1.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016). Recuerde que los límites de aceptación de 80-125% también aplican a los parámetros de Cmax y Ctau en estudios de dosis múltiple.**
- **Explicar por qué la formula cuali cuantitativa del producto con el que se desarrolló el estudio in vivo no corresponde con la formula cuali cuantitativa que reposa en el expediente de registros sanitarios. Recuerde que el estudio presentado solo servirá para la formula cuali cuantitativa mencionada en el estudio. De ser diferente surtir el trámite correspondiente ante registro sanitarios.**
- **Dado que los sujetos 01,05 y 24 fueron excluidos por no consumir el 40 % de los requerimientos lipídicos al desayuno del periodo 2, indicar en que parte del protocolo del estudio se encuentra incluido como criterio de exclusión del estudio esta situación. Además informar si a estos 3 sujetos se le tomaron muestras sanguíneas, de ser así, allegar los resultados analíticos y estadísticos incluyendo estos voluntarios.**
- **En el formato de presentación indica que el producto está aprobado en Grecia, allegar el CVL de dicho país.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro que desarrolló la etapa clínica se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.35. LETRO SEVEN 2.5 ®

Expediente : 20056919
Radicado : 20191025739
Fecha : 13/02/2019
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Celon Laboratories Private Limited

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo del producto de la referencia

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

- Dado que la fórmula cuali cuantitativa del producto con el que se desarrolló el estudio, es diferente a la fórmula cuali cuantitativa que reposa en la base de datos de registros sanitarios, se solicita al interesado que presente ante el grupo de registro sanitarios todos los estudios pertinentes de la nueva formulación.
- Dado que el interesado manifiesta que el producto se comercializa en Europa, allegar CVL o CPP de comercialización del producto de una de las Agencias sanitarias reconocidas por la Agencia Europea de Medicamentos.
- Considerando que el estudio fue realizado en 2011, 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 los centros en los cuales se desarrollaron las etapas clínica, analítica y estadística del estudio se encontraban certificadas o reconocidas por una autoridad sanitaria de

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

- **Allegar el soporte de autorización del desarrollo del estudio por parte del comité de ética.**
- **Allegar la póliza de seguros de los participantes del estudio.**
- **Allegar el informe de monitoria al estudio, realizado por el patrocinador del mismo.**
- **Explicar cómo se determinó el tamaño de muestra del estudio. Allegar el coeficiente de variación utilizado.**
- **Allegar el certificado de calidad del producto test y referencia con que se realizó el estudio in vivo.**
- **Explicar por qué para la adenda III, IV y IV de la validación de la metodología bioanalítica para determinar Letrozol en plasma usando LC-MS/MS se utilizaron los cromatógrafos LCMS/MS 03, LCMS/MS 02 y LCMS/MS 08 respectivamente y no el cromatógrafo LCMS/MS 04 que fue el equipo utilizado en la validación inicial. Allegar el ensayo de robustez entre los 4 equipos donde se demuestre que no existen diferencias significativas en los resultados obtenidos entre ellos.**
- **Allegar el 20% de los cromatogramas obtenidos en la validación de la metodología bioanalítica para determinar Letrozol en plasma usando LC-MS/MS.**
- **Explicar por qué se decidió realizar el estudio truncado hasta las 72 horas.**
- **Allegar el resumen de los parámetros farmacocinéticos incluyendo tmax.**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.36. ZEITE 100 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20067040
Radicado : 20191043605 / 20191044486
Fecha : 12/03/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 119.5 mg de Imatinib Mesilato equivalente a 100 mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

- Dado que el Laboratorio de Investigación y Desarrollo no se encuentra contemplado dentro de la certificación de BPM, y se evidencia que la validación y ensayos de perfiles de disolución se desarrollaron en dicho laboratorio, allegar nuevamente los perfiles de disolución y validación cumpliendo lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 ó lo establecido en la circular 1000-113-18.
- Se le informa al interesado que debe allegar la validación de los perfiles de disolución, a cada uno de los pH establecidos en la norma (1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad). Se le recuerda que debe existir coherencia entre las hojas de trabajo y las condiciones en las que se realizan los perfiles de disolución, pues en lo allegado se evidencia que en el protocolo de validación y en las hojas de trabajo se realizaron con 1000 ml de medio y 50 rpm, condiciones diferentes a las que se realizaron los perfiles de disolución (900 ml y 75 rpm). Deben allegar las tablas de resultados de cada ítem evaluado donde se evidencie que dicha validación cubre las concentraciones de 400 mg y 100 mg, específicamente en el ensayo de linealidad. Recuerde que las validaciones deben ser ejecutadas previo a la realización de los perfiles de disolución.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.7.37. PREGABALINA 150 mg

Expediente : 20020743
Radicado : 20191048271
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia.

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

- **Justificar la realización de la validación y ensayos de los perfiles de disolución a los tres pH's (1.2; 4.5 y 6.8) utilizando un volumen de medio de 500 mL; la Resolución 1124 de 2016 en su numeral 10.1.2.1. IFAs de disolución muy rápida, recomienda utilizar 900mL.**
- **Aclarar la información sobre la estructura química presentada para la Pregabalina en el Protocolo de validación (folios 742, 966, 1190 y 1690).**
- **Allegar certificado de análisis del medicamento test (lote 7M2885B) donde se evidencie el resultado presentado para la potencia reportada (103.0%). Favor allegar hoja de datos primarios y cromatogramas del ensayo de valoración (estándar y muestra) para ese medicamento.**
- **Allegar certificado de análisis del medicamento referencia (lote S73696) donde se evidencie el resultado presentado para la potencia reportada (100.3%). Favor allegar hoja de datos primarios y cromatogramas del ensayo de valoración (estándar y muestra) para ese medicamento.**
- **Allegar documento donde se aclare el tamaño del lote del medicamento test (lote 7M2885B).**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Aclarar el lote del medicamento que fue sometido al estudio de solubilidad y allegar resultados del análisis.**
- **Favor allegar formula cualicuantitativa del producto con la función de cada uno de los ingredientes.**

3.1.7.38. PREGABALINA 300 mg

Expediente : 20036548
Radicado : 20191048243
Fecha : 09/04/2019
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia.

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

- **Justificar la realización de la validación y ensayos de los perfiles de disolución a los tres pH's (1.2; 4.5 y 6.8) utilizando un volumen de medio de 500 mL; la Resolución 1124 de 2016 en su numeral 10.1.2.1. IFAs de disolución muy rápida, recomienda utilizar 900mL.**
- **Aclarar la información sobre la estructura química presentada para la Pregabalina en el Protocolo de validación (folios 740, 964, 1188 y 1688).**
- **Allegar certificado de análisis del medicamento test (lote 7M2885B) donde se evidencie el resultado presentado para la potencia reportada (106.8%).**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Favor allegar hoja de datos primarios y cromatogramas del ensayo de valoración (estándar y muestra) para ese medicamento.

- Allegar certificado de análisis del medicamento referencia (lote T22070:) donde se evidencie el resultado presentado para la potencia reportada (103.0%). Favor allegar hoja de datos primarios y cromatogramas del ensayo de valoración (estándar y muestra) para ese medicamento.
- Allegar documento donde se aclare el tamaño del lote del medicamento test (lote 7M2885B).
- Aclarar el lote del medicamento que fue sometido al estudio de solubilidad y allegar resultados del análisis.
- Favor allegar fórmula cualicuantitativa del producto con la función de cada uno de los ingredientes.

3.1.7.39. MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG

Expediente : 19934077
Radicado : 20181188496 / 20191026595 / 20191058693
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 180 mg de Sodio Micofenolato equivalente a Acido Micofenólico

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcances al radicado 20181188496 brindando respuesta al requerimiento realizado en el Acta No. 35 de 2018, numeral 3.1.7.3 con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuado la información allegada como soporte de bioequivalencia para el producto terminado

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

MYFORTIC® comprimidos gastroresistentes 180 mg para la adición del fabricante Novartis Pharma Produktions Gmb, Wehr, con domicilio en Alemania.

3.1.7.40. RAGILEG 0.5 mg

Expediente : 20152987
Radicado : 20181219803 / 20191048562 / 20191020180
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Euroderma LTDA
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0.5 mg de Resagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019001051 emitido mediante Acta No. 36 de 2018, numeral 3.1.7.11, con el fin de 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 Comisión Revisora, recomienda negar la bioexención para el producto Rasagilina 1 mg tableta, por cuanto no dio cumplimiento al requerimiento solicitado en el Acta No. 36 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.11, teniendo en cuenta que:

La respuesta allegada por el interesado, frente al comportamiento de los resultados obtenidos en los perfiles de disolución, evidencia que no se sigue la técnica analítica, ni la validación, ni protocolo por cuanto realizan cambio de volumen (extracción y reposición) de extracción y reposición del medio. Adicionalmente, se evidencia que presenta diferente información del volumen a extraer (p. ej folios 178 y 478 radicado inicial). Los resultados individuales no son constantes frente al tiempo, entre ellos la muestra R 87531 D2 refleja una liberación a 10 minutos de 102% pero a 45 minutos disminuye 85%. Este comportamiento de resultados evidencia que no tiene un comportamiento constante la disolución.

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Adicionalmente se niega la aprobación de la bioexención para el producto Rasagilina 0,5 mg tableta, por cuanto el interesado no allega los perfiles para esta concentración, dando cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016.

3.1.7.41. TOLTEDIX

Expediente : 20023730
Radicado : 20191066924
Fecha : 10/04/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Titan Laboratories PVT. LTD.

Composición: Cada cápsula contiene 4 mg de Tolterodina L Tartrato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

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 del producto de la referencia

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

- **Al ser el producto con forma farmacéutica de liberación prolongada debe allegar el estudio de bioequivalencia in vivo (ayuno y posprandial) evidenciando los resultados para el API Tolterodina y su metabolito.**
- **Allegar evidencia legal entre las partes que realizan las etapas clínica/ estadística y bioanalítica (Clinica de la Sabana y centro Galeno Research y el patrocinador) para el estudio presentado. Adicionalmente allegar evidencia que el informe presentado corresponde al estudio del producto Toltedix (Tolterodina 4mg Liberación Prolongada) fabricado por Lafranco.**
- **Aclarar por qué en el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079, el responsable**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la fase analítica es Quasfar.

- **Allegar el informe del estudio completo con los resultados tabulados para Tolterodina y su metabolito para cada estudio (ayuno y posprandial), con soportes analíticos (con información que permitan trazabilidad del análisis nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen de inyección, entre otros) el informe debe contener la información que se establece en el numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016. La identificación de las muestras de los voluntarios deber ser trazable.**
- **Allegar con soporte bibliográfico el coeficiente de variación para Tolteridina utilizado para el cálculo de número de voluntarios que participan en el estudio.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro clínico y analítico en el cual se desarrolló el estudio in- vivo se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia autorizada (artículo 5 resolución 1124 de 2016), para la fecha que se desarrolló el estudio.**
- **Aclarar el tamaño del lote industrial del producto test (numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016)**
- **Allegar evidencia del consentimiento firmado por los voluntarios.**
- **Allegar el análisis de la estabilidad de las muestras analizadas que evidencien el rango de tiempo desde la toma de la muestra de los participantes (tiempo cero) hasta la fecha de análisis. Se evidencia en la información allegada que las muestra obtenidas de voluntarios se realizó en 2008 y el análisis se efectuó en 2010).**
- **Allegar la validación completa (numeral 7.5 de la resolución 1124 de 2016).**
- **Allegar las condiciones analíticas empleadas en el bioanálisis.**

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar información si los voluntarios estaban consumiendo otros medicamentos al momento del estudio, de ser afirmativa la respuesta allegar la evidencia analítica de que los analitos de esos medicamentos interfirieron en el análisis.**
- **Allegar los resultados preclínicos de los voluntarios y los resultados de los análisis que les realizaron a los voluntarios una vez finalizada su participación en el estudio.**
- **Allegar la validación del transporte de las muestras.**
- **Allegar la hoja de vida del responsable de la fase analítica.**
- **Allegar declaración firmada que confirme que el producto test es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro. (numeral 7.8 resolución 1124 de 2016).**

3.1.7.42. LIZGRAM 15 MG CAPSULAS

Expediente : 20138973
Radicado : 2017189285 / 20191031341 / 20191084293
Fecha : 07/05/2019
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada cápsula contiene 15 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016224 con el propósito de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda negar la bioexención para el

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



producto Lenalidomida 15mg cápsula, por cuanto no dio cumplimiento a los requerimientos solicitados en Acta No. 22 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.4, teniendo en cuenta que:

El interesado no allegó la validación completa de los perfiles de disolución con los datos primarios de los perfiles de disolución a los 3 pH (1.2, 4,5 y 6,8), solo allegó cromatogramas a los 3 pH en la documentación de la respuesta al auto, y en el radicado inicial 2017189285 presentó información básica de la validación solo para el pH 1.2.

Adicionalmente, la información del tamaño del lote presentado en el formato no corresponde con el certificado de calidad de producto, lo cual es un requerimiento de acuerdo al numeral 7.3.1 de la resolución 1124 de 2016.

3.1.7.43. LIZGRAM 5MG CAPSULAS

Expediente : 20138971
Radicado : 2017189234 / 20191031343 / 20191084289
Fecha : 07/05/2019
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada cápsula contiene 5 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016223 con el propósito de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda negar la bioexención para el producto Lenalidomida 5mg cápsula, por cuanto no dio cumplimiento a los requerimientos solicitados en Acta No. 22 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.21, teniendo en cuenta que:

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado no allego la validación completa de los perfiles de disolución con los datos primarios de los perfiles de disolución a los 3 pH (1.2, 4,5 y 6,8), solo allega cromatogramas a los 3 pH en la documentación de la respuesta al auto, y en el radicado inicial 2017189234 presento información básica de la validación solo para el pH 1.2.

3.1.7.44. PREGAVITAE® 150 MG CAPSULAS

Expediente : 20139463
Radicado : 20181004947
Fecha : 12/01/2018
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S
Fabricante : Atlantic Pharma- Produções Farmacêuticas S.A

Composición: Cada cápsula contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora 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 recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto pregabalina 300 mg cápsula y los perfiles de disolución para las concentraciones de 150 mg y 75 mg fabricado por West Pharma Atlantic pharma, Portugal/España, frente al producto de la referencia lyrica de pfizer.

3.1.7.45. VESOMNI®

Expediente : 20097586
Radicado : 20181020448 / 20191009224
Fecha : 21/01/2019
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Astellas Pharma US. INC

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta contiene 6 mg de Solifenacina Succinato + 0.4 mg de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013789, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el trámite de Registro Sanitario nuevo, teniendo en cuenta que Vesomni 6mg/0.4mg tabletas de liberación prolongada es considerado de referencia y presentó información de Seguridad y Eficacia a través de una Evaluación farmacológica.

3.1.7.46. HEMIFUMARATO DE QUETIAPIANA

Expediente : 20142687
Radicado : 20181056952 / 20191071422
Fecha : 16/04/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Quetiapina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000828 emitido mediante Acta No. 22 de 2018 numeral 3.1.7.11, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 22 del 2018 SEM, numeral 3.1.7.11, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto hemifumarato de quetiapina 50mg tabletas de liberación prolongada fabricado

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

por Eurofarma Laboratorios S.A., Brasil frente al producto de la referencia Seroquel XR fabricado por Astrazeneca, Reino Unido.

3.1.7.47. LETROZOL 2.5 MG

Expediente : 20126083
Radicado : 2017052582 / 20181196562 / 20181246217
Fecha : 30/11/2018
Interesado : Cipla LTDA
Fabricante : Cipla Limited., Unit V

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009250 emitido mediante Acta No. 15 de 2018, numeral 3.1.7.2 y alcance al radicado, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Letrozol tabletas 2.5 mg fabricado por Cipla Ltd, India frente al producto de la referencia Femara Letrozol 2.5 mg de Novartis Pharmaceuticals, Australia.

3.1.7.48. DOMIDE 5 mg

Expediente : 20132265
Radicado : 2017118837 / 20191042208 / 20191057977
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Chile LTDA

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada cápsula contiene 5mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado brindando respuesta al requerimiento realizado en el Acta No. 35 de 2018, numeral 3.1.7.11, con el fin de 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 no presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 35 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.11., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos para el producto Domide 5 mg ya que no se allegó la validación completa a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8).

3.1.7.49. DOMIDE® 10mg cápsulas

Expediente : 20130206
Radicado : 2017097395 / 20181205382 / 20191042205 / 20191057973
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Chile LTDA

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado brindando respuesta al requerimiento realizado en el Acta No. 35 de 2018, numeral 3.1.7.10, con el fin de 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 no presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 35 de

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2018 SEM, numeral 3.1.7.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos para el producto Domide 10 mg ya que no se allegó la validación completa a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8).

3.1.7.50. DOMIDE 15 mg

Expediente : 20130203
Radicado : 2017097387 / 20181205387 / 20191042209 / 20191057974
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Chile LTDA

Composición: Cada cápsula contiene 15mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Synthon Chile LTDA

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora alcance al radicado brindando respuesta al requerimiento realizado en el Acta No. 35 de 2018, numeral 3.1.7.9, con el fin de 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 no presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 35 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos para el producto Domide 15 mg ya que no se allegó la validación completa a los 3 pHs (1.2, 4.5 y 6.8).

**3.1.7.51. LEGABIN ®75
LEGABIN ®150
LEGABIN ®300**

Expediente : 20039017 / 20039014 / 20033957
Radicado : 2016161817/20191025989/20191102628/2016161839/20191025987/
2016165766/20191025984

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 14/02/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg, 150 mg y 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018052651 y alcance al radicado inicial, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución para los productos Legabin 75, Legabin 150 y Legabin 300 (Pregabalina 75mg, 150mg y 300mg cápsulas) fabricados por Laboratorios Legrand S.A. frente al producto de la referencia Lyrica de Pfizer.

3.1.7.52. PERLARA

Expediente : 20151157
Radicado : 20181187915 / 20191060394
Fecha : 02/04/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Recalcine S.A

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000765 emitido mediante Acta No. 33 de 2018, numeral 3.1.7.8, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 33 de

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2018, numeral 3.1.7.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Lenalidomida 25mg cápsula fabricado por Laboratorios Recalcine S.A. en comparación con el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas fabricado por Celgene Europe Limited, United Kingdom.

Tenga en cuenta que 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.

3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1. OXICODONA® 10mg

Expediente : 20027699
Radicado : 20181089277/20181181800/20191084527
Fecha : 09/04/2019
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta de liberación controlada contiene 10mg de Oxycodona

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación controlada

Solicitud: El interesado solicita aclaración del concepto emitido en el acta 33 de 2018, numeral 3.1.8.2.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora confirma el concepto emitido en Acta No. 33 de 2018 SEM, numeral 3.1.8.2, en el sentido de indicar que el protocolo aprobado mediante radicado 20181089277 corresponde a la concentración de 40mg de oxycodona. Adicionalmente se aclara que la composición cuali-cuantitativa allegada para el producto de 40 mg en el protocolo, es similar a la presentada en la modificación del registro sanitario que actualmente cursa, sin embargo, éstas son diferentes a la del

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

registro sanitario vigente, por lo tanto, los resultados sólo aplicarían para el producto desarrollado para el estudio de bioequivalencia y no para el producto actualmente comercializado.

Siendo las 16:00 del día 7 de Julio de 2019, se da por terminada la sesión extraordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEM

Acta No. 16 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018