



COMISIÓN REVISORA  
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS  
ACTA No. 30  
SESIÓN ORDINARIA  
12 DE OCTUBRE DE 2018

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
  - 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
  - 3. TEMAS A TRATAR
- 
- 3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
  - 3.1.8. PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González





## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No Aplica

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

#### 3.1.7.1. VENDEP XR® -150 MG

Expediente : 19978197  
Radicado : 20181031234  
Fecha : 20/02/2018  
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 150mg de venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina

Forma farmacéutica: Cápsulas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los de los estudios de bioequivalencia y perfiles de disolución comparativa.

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

- **Explicar por qué los estudios in vivo presentados (ayuno, post prandial y en estado estacionarios) se llevaron a cabo con la concentración de 75 mg y no con la concentración de 150 mg, incumpliendo lo establecido en la resolución 1124 de 2016, numeral 10.3.2.3. *Comprimidos y cápsulas de liberación extendida, ítem a “Para los comprimidos de liberación extendida, cuando hay una serie de dosis de un producto multifuente que son proporcionalmente similares en sus ingredientes activos e inactivos y tienen el mismo mecanismo de liberación del IFA, los estudios de bioequivalencia (BE) in vivo deben llevarse a cabo con la mayor concentración propuesta”.***
- **Indicar los tamaños de lotes del producto test evaluados para cada uno de los estudios presentados (ayuno, post prandial y estado estacionario), tenga**





en cuenta que deben dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1

- Considerando que los estudios fueron realizados en 2007 (ayuno), 2003 (post prandial) y 2008 (estado estacionario), el interesado debe certificar que el producto test utilizado para cada uno de los estudios es idéntico (formulación y proceso de manufactura al producto farmacéutico que se presenta para su registro). Además el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación hasta la fecha que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) el interesado afirma que el producto se comercializa en Alemania, Italia, Francia se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países, cuya autoridad regulatoria sanitaria se encuentre contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar los soportes que demuestren que los centros en los cuales se desarrollaron los estudios (ayuno, post prandial y estado estacionario) se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar el certificado de análisis del producto test y referencia utilizados en los estudios (ayuno, post prandial y estado estacionario), incluyendo la prueba de potencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
- Allegar para la validación de la metodología analítica del estudio en ayunas las pruebas de límite de detección, límite de cuantificación LLOQ,
- Allegar nuevamente los cromatogramas de los folios 5971 a 6129, 6138 a 6212, 6218 a 6292, 6301 a 6351, 6357 a 6383, 6387 a 6402, 6407 a 6446, 6450 a 6489, pues en los allegados la información es ilegible.





- Para el estudio en ayuno, allegar las gráficas de concentración plasmática vs tiempo de los voluntarios 27 y 28.
- Para el estudio en ayuno, explicar los motivos de las desviaciones en la hora de toma de la muestra de los voluntarios en los dos periodos del estudio, dado que se encuentran desvíos de más de dos horas. Explicar cómo estos desvíos pueden influir en los resultados obtenidos.
- En el estudio post prandial explicar por qué la documentación del estudio menciona al producto test como VENLOR XR 75 mg y el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia menciona a Vendep XR 75 mg.
- Para el estudio post prandial allegar la dieta con su contenido calórico, específica administrada a los voluntarios.
- Para el estudio post prandial especificar cómo se calculó el tamaño de muestra, indicando el Coeficiente de variación utilizado para su determinación.
- Explicar para el estudio post prandial, porque se dice que 25 sujetos completaron el estudio, pero los datos estadísticos se realizaron con 24 sujetos.
- Allegar para la validación de la metodología analítica del estudio post prandial las pruebas de selectividad en muestras hemolizadas y lipídicas, límite de detección, límite de cuantificación LLOQ y efecto matriz.
- Explicar por qué para la validación de la metodología analítica del estudio post prandial se maneja un estándar interno con baja recuperación. Explicar cuáles fueron las consideraciones analíticas de selección de ese estándar interno.
- Allegar el 20% de los cromatogramas obtenidos en la validación de la metodología analítica en el estudio post prandial.





- **Allegar una tabla con las áreas utilizadas para la obtención de los datos analíticos (relacionando cálculo utilizado) en el estudio post prandial. Esto dado que se evidencia que para el ID 04215 – vial 55, presente en los folios 6938 y 9198, se encuentran dos valores diferentes de área para el estándar interno, siendo esta una sola inyección.**
- **Para el estudio en estado estacionario especificar cómo se calculó el tamaño de muestra, indicando el Coeficiente de variación utilizado para su determinación.**
- **Allegar los perfiles de disolución completos en tres tampones de pH diferentes (entre pH 1,2 y 7,5) y en los medios de control de calidad establecidos por el método de prueba recomendado, siguiendo lo establecido en el numeral 10.3.2.3 de la resolución 1124 de 2016. Además allegar la validación de la metodología analítica para la disolución completa, en cada uno de los tres pH diferentes.**
- **Allegar el cálculo del factor de similitud f2, para dar cumplimiento con la resolución 1124 de 2016, en su numeral 10.6. Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos.**
- **Allegar el certificado de análisis de los productos test y referencia utilizados en los perfiles de disolución, incluyendo la prueba de potencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**

### 3.1.7.2. MYORITMO

Expediente : 20054465  
Radicado : 20181087732  
Fecha : 04/05/2018  
Interesado : ADS Pharma S.A.S

Composición: Cada Tableta contiene 0.1mg de Betametildigoxina

Forma farmacéutica: Tabletas





**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del Estudio de Bioequivalencia de beta-metildigoxina 0.1mg

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

- **Allegar el informe del estudio in vivo dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 numeral 7.8. Allegar los soportes analíticos (cromatogramas o los que corresponda, 20% del total obtenido estos deben permitir trazabilidad en el análisis). Además allegar la información de los estudios pre y pos-clínicos de los participantes**
- **Indicar como se determinó el tamaño muestral incluyendo el coeficiente de variación utilizado y la fuente bibliográfica de donde obtuvo dicho coeficiente. Tenga en cuenta que la Betametildigoxina es de estrecho margen terapéutico, consideración que se tiene que tener en cuenta en la determinación del tamaño muestral y el rango de aceptación de bioequivalencia (BE) debe restringirse de 90,00 a 111,11%, conforme ñ establece la resolución 1124 de 2016 numeral 7.7.**
- **Con base a cual guía se estableció el diseño del estudio de bioequivalencia por cuanto las guía establecidas por las agencias reconocidas por Colombia presenta diseños diferentes, por ejemplo la FDA presenta dosis única, 2 tratamientos, 2 secuencias, 4 vías completamente replicado in vivo**
- **Allegar tiempo de lavado necesario para el API**
- **Aclarar el tamaño del lote del producto test utilizado en el estudio y el tamaño presentado para obtención de registro, debe dar cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016. Numeral 7.3.1.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia del producto en y el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**





Finalmente la Sala considera que como el estudio fue realizado en 2012 el interesado debe aclarar si desde ese momento hasta la fecha ha presentado alguna modificación técnica en el procedimiento de fabricación, formula cuali-cuantitativa , técnica de análisis, origen de las materias primas (API), fabricante que pueda afectar el proceso de absorción del fármaco.

**3.1.7.3. METFORVITAE® 850MG**

Expediente : 20138770  
Radicado : 2017187388  
Fecha : 21/12/2018  
Interesado : European Pharma Solution S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia del medicamento de la referencia en las concentraciones de 500, 850 y 1000mg con fines de registro sanitario.

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

- **Aclarar la solicitud, por cuanto indica que corresponde a las concentraciones de Metformina de 500, 850 y 1000mg, sin embargo solo se allega información para la concentración de 850mg.**
- **Aclarar si la concentración de 1000mg se comercializará en Colombia y de ser así indique si se realizó un estudio in vivo con dicha concentración. Lo anterior, teniendo en cuenta lo establecido en el numeral 7.4.1 de la Resolución 1124 de 2016: *En el estudio de bioequivalencia (BE) de una serie de dosis que se pueden considerar proporcionales se debe administrar la dosis que permita la mayor sensibilidad para determinar la bioequivalencia (BE). Esta es usualmente la dosis más alta comercializada.***
- **Allegar la composición cuali-cuantitativa de las dos formulaciones del estudio (test 1 y test 2) e indicar cuál se comercializará en Colombia. Adicionalmente certificar que el producto de prueba (test 1 o test 2) es**





idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

- Aclarar y justificar por qué para el parámetro de AUC 0-inf no se utilizaron todas las lecturas (folio 482) que para los otros parámetros sí se tuvieron en cuenta. Lo anterior de acuerdo a lo establecido en el folio 566.
- Allegar los valores del parámetro farmacocinético de AUC0-inf expresado en intervalos de confianza, teniendo en cuenta el numeral 7.6 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016 y la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.
- Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio.
- En el formato de presentación indica que el producto está aprobado en España y Francia, allegar el CVL de dichos países.

### 3.1.7.4. TOPÍVITAE® 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20139460  
 Radicado : 20181004917  
 Fecha : 12/01/2018  
 Interesado : European Pharma Solution S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 25mg de Topiramato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia para el 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 TOPIVITAE 25 mg tabletas recubiertas fabricado por West Pharma y Atlantic Pharma de Portugal, frente al producto de la referencia topamax de Janssen.







Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los perfiles de disolución para la concentración de 50 mg.

### 3.1.7.5. LEVETIRACETAM

Expediente : 20115342  
Radicado : 20181125440  
Fecha : 22/06/2018  
Z|Interesado : Tecnoquimicas S.A

Composición: Cada tableta contiene 1g de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in-vitro de Bioexención de Levetiracetam 1 g 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:

- **Aclarar si el tamaño de lote evaluado es de 45.000 unidades como se encuentra descrito en el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad(BD) y bioequivalencia(BE). Recuerde que de acuerdo 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 y referencia, incluyendo la prueba de potencia.**
- **Allegar el certificado del estándar primario con el cual se da inicio a la validación de la metodología analítica.**
- **Allegar los resultados obtenidos para los perfiles de disolución de las 12 unidades evaluadas en los pH 1,2; 4,5 y 6,8, tanto para el producto test como para el de referencia.**





- Indicar cuáles fueron los tiempos utilizados en el cálculo del f2 para los pH 1,2, 4,5 y 6,8, desarrollando la fórmula matemática en cada uno de los pH.

### 3.1.7.6. TOPIMARATO 100MG

Expediente : 19984810  
 Radicado : 20181027359  
 Fecha : 14/02/2018  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 25mg de Carbidopa + 250mg de Levodopa

Forma farmacéutica:

Tableta

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evidencia que el producto propuesto no posee excipientes cuantitativamente similares a los del producto de comparación, por lo que considera que se debe allegar un estudio in vivo de bioequivalencia, lo anterior teniendo en cuenta lo establecido en el numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 para productos que contienen principios activos clase 3.

### 3.1.7.7. BICALEX 150 MG TAB

Expediente : 20149298  
 Radicado : 20181161787  
 Fecha : 13/08/2018  
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta





**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los de bioequivalencia para el 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 Bicalutamida 150 mg tabletas recubiertas fabricado por synthon hispania, barcelona, españa frente al producto de referencia casodex de astrazeneca.

**3.1.7.8. ABIRAND 250 MG TABLETAS**

Expediente : 20148436  
Radicado : 20181149331  
Fecha : 26/07/2018  
Interesado : MSN Labs Americas S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

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

- Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
- Allegar las gráficas de las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo en escala lineal/lineal y escala log/lineal. Todos los datos y los resultados individuales se deben presentar, incluyendo la información sobre los sujetos que abandonaron. (Numeral 7.8, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)





### 3.1.7.9. HB ONCOFEME® 25

Expediente : 20044695  
Radicado : 20181108042  
Fecha : 31/05/2018  
Interesado : HB Human BioScience

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25mg de Exemestano

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de 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 parámetro de selectividad de la validación analítica teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en el numeral 7.5 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016. Adicionalmente allegar el 20% de los soportes cromatográficos completos de la validación que contengan los datos que permitan trazabilidad (nombre de la muestra, inyección a la que corresponde, volumen de inyección, fecha del análisis).**
- **Allegar para las muestras de los voluntarios el 20% de los soportes cromatográficos completos de contengan los datos que permitan trazabilidad (nombre de la muestra, inyección a la que corresponde, volumen de inyección, fecha del análisis).**
- **Allegar las gráficas de concentración vs. tiempo por voluntario del producto test. Solo se evidencian las gráficas de concentración vs. tiempo por voluntario para el medicamento de referencia.**
- **En el formato de presentación indica que el producto está aprobado en Alemania, España, Francia, Suráfrica, Reino Unido, Bélgica y Polonia, allegar el CVL de dichos países.**





- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio tanto para la fase analítica como la fase clínica se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Considerando que el estudio fue realizado entre 2008, 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).**

### 3.1.7.10. EXEMESTIN® 25MG

Expediente : 20047845  
 Radicado : 20181124545  
 Fecha : 21/06/2018  
 Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 25m de Exemestano

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

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

- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**





- 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.

### 3.1.7.11. ABIRATERONA ACETATOS TABLETAS 250 MG

Expediente : 20141554  
Radicado : 20181039844  
Fecha : 02/03/2018  
Interesado : I.D. Pharma - L.A.B. S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona Acetato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de 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 los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza, teniendo en cuenta el numeral 7.6 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016 y la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.**
- **Allegar los resultados del análisis de varianza ANOVA que incluya la formulación, período, secuencia y factores dependientes de los sujetos de acuerdo con numeral 7.6 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5% (numeral 7.3.2. del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- **Explicar claramente el diagrama del número de sujetos en cada intervención (test y referencia) y en cada periodo (Folio 573), teniendo en cuenta que no es claro que se concluya que 50 sujetos completaron los tres periodos, teniendo en cuenta que en el periodo dos y en el periodo tres se administró**





medicamento a menos de 50 sujetos. Allegar el anexo 16.2.1 que menciona en el folio 573 ya que no se evidencia en la información enviada.

- Allegar el soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación, tanto para el método como para el sistema. Adicionalmente aclarar y justificar a qué corresponde en los cromatogramas de los voluntarios, la señal que sale a los 2.8 minutos.

### 3.1.7.12. ALPRAZOLAM 0,5 MG TABLETAS

Expediente : 227600  
Radicado : 20181068404  
Fecha : 10/04/2018  
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 0.5mg de Alprazolam

Forma farmacéutica: Tableta

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles comparativos de disolución para el producto Alprazolam 0,5 mg tabletas fabricadas por Sanofi-Aventis de Colombia con domicilio en Cali-Valle frente al producto de la referencia Xanax® 0.5 mg de Pfizer S.A.S.

### 3.1.7.13. DESVENLAFAXINA 50 MG

Expediente : 20141471  
Radicado : 20181038123  
Fecha : 28/02/2018  
Interesado : Eurofarma Colombia S.

Composición: Cada tableta contiene 50mg de Desvenlafaxina

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 allegar los soportes para desvenlafaxina tabletas de liberación prolongada de 50mg dando cumplimiento a los requisitos establecidos en el Resolución 1124 de 2016, por cuanto lo allegado solo corresponde a información para la concentración de 100 mg.

**3.1.7.14. DESVENLAFAXINA 100 MG**

Expediente : 20141473  
Radicado : 20181038140  
Fecha : 28/02/2018  
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Desvenlafaxina

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:

- **Allegar la validación de la metodología bioanalítica completa y con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
- **Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de análisis de las muestras de los voluntarios.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en test como para el de la referencia, con el fin de evaluar lo establecido en el numeral 7.3.2 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.**







- Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio (número de unidades del lote industrial o lote piloto), lo anterior para evaluar lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
- Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado.
- Aclarar las fechas de los estudios (ayuno y postprandial) ya que los tiempos de “entrada y salida” del periodo 1, son los mismos.

### 3.1.7.15. ANDRODEX® 150 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20058540  
 Radicado : 20181078191  
 Fecha : 23/04/2018  
 Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 150mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los de 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 encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia, en el momento de la realización del estudio, tanto para la etapa Clínica-Estadística (ACCUTEST RESEARCH LABORATORIES (INDIA) PRIVATE LIMITED) y para la etapa Analítica (SITEC LABS PVT. LTD).
- Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) el interesado afirma que el producto se comercializa en Bulgaria y Reino Unido, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países, cuya autoridad regulatoria





sanitaria se encuentre contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

- Considerando que el estudio fue realizado en 2009, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo en unidades. Además indicar cuál es el tamaño del lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
- Realizar una explicación de la determinación del tamaño de muestra empleado en el estudio, indicando la fórmula empleada y el CV utilizado para dicha determinación.
- Allegar los ensayos de Límite de detección y límite de cuantificación en la validación Bioanalítica de la determinación de R-Bicalutamida y S-Bicalutamida en plasma.
- Allegar nuevamente los cronogramas presentados para la validación Bioanalítica de la determinación de R-Bicalutamida y S-Bicalutamida en plasma y del análisis de las muestras del estudio, pues los allegados no tienen la información primaria legible. Esta información se encuentra en los folios (3433 a 3453), (3460 a 3464), (3484 a 3520), (3525 a 3596), 3603, 3604, 3606, 3607, (3627 a 3662), (3667 a 3738), 3745, 3746, 3748, 3749, (3761 a 3786), (3790 a 3841), 3849, 3850, 3852, 3853, (3873 a 3908), (3913 a 3984), 3991, 3992, 3994, 3995, (4007 a 4032) y (4036 a 4087).





- Dado que se realizó el análisis de muestras y estadístico para la R - Bicalutamida y S- Bicalutamida, allegar nuevamente las tablas resúmenes de los resultados estadísticos para las dos moléculas y el análisis de resultados y conclusión para cada una, incluyendo los parámetros contemplados en la resolución 1124 de 2016.

### 3.1.7.16. CAPETABIN 500 MG TABLETAS

Expediente : 20146928  
Radicado : 20181125544  
Fecha : 22/06/2018  
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 500mg 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 para el producto de la referencia.

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

- Indicar las razones del abandono de los 3 sujetos y allegar el apéndice 16.2 que menciona en la documentación enviada (folio 611).
- Justificar la no realización de periodo de lavado entre cada uno de los tres periodos.
- Aclarar y justificar porque no se calculó el parámetro de AUC<sub>0</sub>-Inf del test para el voluntario 56 (folio 1069), así como tampoco se calculó para el parámetro de AUC<sub>0</sub>-Inf para el medicamento de referencia en los sujetos 19, 24, 26, 32 y 61 (folios 1070, 1071, 1073).
- En la validación allegar el parámetro de estabilidad a largo plazo (6 meses), lapso comprendido entre la toma de la muestra (07/02/2017) y el análisis bioanalítico (30/08/2017) indicado en el folio 535, ya que lo allegado corresponde a estabilidad a 92 días, lo que no aseguraría la estabilidad del periodo en el cual las muestras estuvieron almacenadas.





- En el formato de presentación indica que el producto está aprobado en Estados Unidos, allegar el CVL de dicho país.
- Allegar la carta de aprobación del estudio por parte del comité de ética en investigación para el desarrollo del estudio en el Care Hospital, Nagpur.
- Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrolló el estudio tanto para la fase analítica (QPS Bioserve Limited Pvt Limited) como la fase clínica (13 centros) se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Se recuerda que OMS no se encuentra incluida en lo establecido el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

### 3.1.7.17. CARBIDOPA X 25 MG + LEVODOPA X 250 MG

Expediente : 1980397  
Radicado : 20181022401  
Fecha : 07/02/2018  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 25mg de Carbidopa + 250mg de Levodopa

Forma farmacéutica: Tableta

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

- Aclarar la relación del patrocinador del estudio Medley farmacéutica Ltda con el fabricante y titular del producto test. Allegar evidencia legal de la relación.





- **Precisar el fabricante del producto test , pues se evidencia que indican a Sanofi en el folio 1787 pero hay otros folios donde se indica que el fabricante es Genfar.**
- **Indicar a que corresponde la señal cromatografica con tiempo de retención 5.23 min, del cromatograma identificado Carbidopa ELD\_01\_03\_rj (Mn 3x2) (folio 7338, 7339) (folio 7250, 7252) identificado como Name: EPP\_02\_RAE\_01\_.**
- **Allegar la estabilidad del analito y del estándar interno en las soluciones stock y de trabajo. También allegar la estabilidad del analito en las muestras durante todo el período de almacenamiento y de procesamiento (resolución 1124 de 2016 numeral 7.5), esto con el fin de evidenciar la estabilidad desde el tiempo cero hasta el tiempo final de procesamiento de las mismas.**
- **Aclarar la información de la tabla 10 “Corridas analíticas aprobadas” frente al análisis de los activos, pues se evidencia que se presenta información de cuantificación para el activo Levodopa con los lotes 04 , 20 y 30 y para el activo carbidopa con lotes 23, 24, 26, 28 y 31. Lo mencionado anteriormente evidencia análisis separados de los activos, siendo esto incorrecto, pues la cuantificación de los dos activos debe ser realizada con el mismo lote y en el mismo análisis, de acuerdo a la validación presentada.**
- **Aclarar porque no presentan información del sujeto 9 con el lote 22 en la tabla 10 “Corridas analíticas aprobadas” . De dicho sujeto no se encuentra incluido dentro de los sujetos retirados.**
- **Allegar los certificados de análisis del producto terminado (producto test) por cada uno de los lotes utilizados en los ensayos analíticos y del producto referencia. Allegar también los certificados de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia de los lotes utilizados en el estudio de perfiles de disolución.**
- **Aclarar las inconsistencias presentadas en la utilización de diferentes números de lote de producto en las muestras de repetición. Es el caso por ejemplo del voluntario 15 periodo I con fecha 16 de septiembre 2017 (folio 7980) utilizan el lote 03\_148 y en las mismas condiciones del voluntario 15 en periodo y tiempo 2:40 h (folio 12459) de fecha 17 de octubre de 2017 la**





información es con otro lote 27\_01. Esta situación se evidencia en todas las muestras de repetición.

- Justificar el volumen utilizado en los perfiles de disolución ya que no es el indicado en la resolución 1124 de 2016.
- Allegar la validación de la metodología analítica de los perfiles de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8, cumpliendo lo establecido en la resolución 1124 de 2016. Recuerde que una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.
- Aclarar si la fórmula cualicuantitativa y el proceso de fabricación es el mismo para todos los lotes utilizados del producto test.

### 3.1.7.18. TEMOZOLAMIDA 100 MG

Expediente : 20150438  
Radicado : 20181176477  
Fecha : 31/08/2018  
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S

Composición: Cada capsula dura contiene 100mg de Temozolamida

Forma farmacéutica: Capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

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

- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para los productos en estudio como para los de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.





- Indicar cuál será el tamaño del lote industrial teniendo en cuenta que el tamaño de lote utilizado en estudio presentado es de 1000 capsulas (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
- Allegar los perfiles comparativos para las concentraciones de 140mg y 100mg frente al producto de la referencia Temodal de 140mg y 100mg, teniendo en cuenta que un estudio por proporcionalidad de dosis solo aplica cuando se ha realizado un estudio In-vivo para la concentración mayor.

### 3.1.7.19. TEMOZOLOMIDA 20 MG.

Expediente : 20150433  
 Radicado : 20181176518  
 Fecha : 31/08/2018  
 Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 20mg de Tazolamida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de 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 formulario ASS-RSA-FM079 de FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) diligenciado correctamente con la información para Tamozolamida 20mg en formato Word ya que el allegado en Word corresponde a la concentración de 250 mg.**
- **Indicar cuál será el tamaño del lote industrial (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**





**3.1.7.20. CREATINON® 2,5 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20143384  
Radicado : 20181069532  
Fecha : 11/04/2018  
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles de disolución comparativos para el producto Letrozol 2,5 mg de Atlas Pharm Casablanca Marruecos, como soporte de la adición de fabricante, sin embargo, se recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación que las plantas pertenezcan a la misma empresa y de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada.

**3.1.7.21. TECNOZIDA®250MG TABLETAS RECUBIERTAS (MICOFENOLATO)**

Expediente : 20144862  
Radicado : 20181091689  
Fecha : 10/05/2018  
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 250mg de Micofelonato

Forma farmacéutica:  
Tableta recubierta

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







**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, se evidencia que en el dossier de bioequivalencia el interesado no allega el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de 250 mg, adicionalmente en el formato de presentación no se encuentra diligenciada la información del estudio in vivo, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Allegar el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de 250 mg teniendo en cuenta lo establecido en el anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.
- Allegar el formato de presentación diligenciado con la información del estudio in vivo, lo anterior teniendo en cuenta que se debe analizar el cumplimiento del estudio in vivo con la concentración mayor, para posteriormente poder conceptuar acerca de la bioexención.

### 3.1.7.22. METFORMINA CLORHIDRATO 850 MG

Expediente : 19944665  
Radicado : 20181041639  
Fecha : 05/03/2018  
Interesado : Procaps S.A

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que debe el interesado debe allegar el estudio in vivo frente al producto de referencia Glucophage de Merck, debido a que el producto de la referencia no da cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016, numeral 10.2 (optar a una bioexención en productos en productos que contienen un IFA clase 3, todos los excipientes presentes en la formulación del producto test (núcleo) deben ser





cualicuantitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de referencia)

### 3.1.7.23. NEXTERONA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20137931  
Radicado : 2017179389  
Fecha : 07/12/2017  
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa concepto del Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.7.7 así:

- **Allegar los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza, teniendo en cuenta el numeral 7.6 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016 y la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.**
- **Allegar los resultados del análisis de varianza ANOVA que incluya la formulación, período, secuencia y factores dependientes de los sujetos de acuerdo con numeral 7.6 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5% (numeral 7.3.2. del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- **Explicar claramente el diagrama del número de sujetos en cada intervención (test y referencia) y en cada periodo (Folio 579), teniendo en cuenta que no es claro que se concluya que 50 sujetos completaron los tres periodos, teniendo en cuenta que en el periodo dos y en el periodo tres se administró medicamento a menos de 50 sujetos. Allegar el anexo 16.2.1 que menciona en el folio 579 ya que no se evidencia en la información enviada.**
- **Allegar el soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación, tanto para el método como para el sistema. Adicionalmente aclarar y justificar a**





qué corresponde en los cromatogramas de los voluntarios, la señal que sale a los 2.8 minutos y que no se evidencia en los cromatogramas de la validación.

### 3.1.7.24 MYFETIL

Expediente : 20143172  
Radicado : 20181065897  
Fecha : 06/04/2018  
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Micofenolato de Mofetilo

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:

- **Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrolló la fase clínica y bioanalítica, se encuentran certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar certificado de análisis del producto referencia que evidencie la de potencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5% (resolución 1124 numeral 7.3.2).**
- **Cuál es el tamaño del lote industrial, del cual se utilizó las unidades para el desarrollo de los estudios (ayuno-postprandial) entendiéndose 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. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**
- **Aclarar con justificación técnica la integración realizada en los cromatogramas presentados en los folios 2565 al 2570; 2649 al 2657 ; 3079 al**





3082; 3300; 3477 al 3480; 3666 al 3669, integración que no se evidencia en los demás cromatogramas allegados.

- Allegar la estabilidad del analito y del patrón interno en las soluciones stock y de trabajo, y en las muestras durante todo el período de almacenamiento y las condiciones de procesamiento (resolución 1124 de 2016 numeral 7.5).
- Aclarar a que corresponde los cromatogramas e información presentada en los folios 7824 al 7866 (que corresponde al año 2005), por cuanto no se encuentra relación con la documentación restante del estudio.
- Allegar cromatogramas que sean representativos de la validación analítica y de los dos estudios( ayuno y con comida) (20 % del total de los obtenidos ), por cuanto los allegados no permiten obtener trazabilidad, por ejemplo los presentados con fecha de noviembre 2006 no se identifica a que análisis corresponde.
- El interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco del producto con que se realizó el estudio (en el año 2007) hasta la fecha. Además presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para el registro.resolucion 1124 de 2016 numeral 7.8
- Allegar una justificación técnico científica por que no realizo los dos estudios bajos las mismas condiciones.

Tenga en cuenta las recomendaciones que se dan en las en las normas farmacológicas de octubre 2018 para este API.

### 3.1.8. PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

#### 3.1.8.1. LEVOTIROXINA SODICA 100 MCG

Expediente : 19974623  
Radicado : 20181072080 / 20181189140





Fecha : 07/09/2018  
Interesado : Procaps S.A

Composición: Cada tableta contiene 0.11240mg de levotiroxina sódica trihidrato equivalente a levotiroxina sodica anhidra 100 mcg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al concepto en el Acta No. 15 de 2018, numeral 3.1.8.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del protocolo de bioequivalencia para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2018 SEM, numeral 3.1.8.1., la Sala recomienda negar el protocolo, por cuanto:

- La Levotiroxina es un API de estrecho margen terapéutico, sin embargo en la información allegada en la respuesta al auto y en la enmienda el interesado no presenta la Levotiroxina como Principio activo de estrecho margen terapéutico, el CV de 32.1 no es el adecuado además el cálculo utilizado para el tamaño muestral no es el correcto para esta clase de API. El rango de aceptación presentado en la respuesta con radicado 20181183140 y en la enmienda radicada con 20181182989 radicados en la misma fecha 07/09/2018
- Presenta inconsistencia en la información del sinopsis del protocolo con código del estudio CROLEVO versión del protocolo 2.0 fecha de aprobación 13/08/2018 y la carta adjunta del comité de ética (folio 117) frente a la compensación que se dará a los participantes
- La información de la póliza allegada no es exclusiva para el estudio de Bioequivalencia del protocolo presentado, si bien presenta una certificación de la empresa aseguradora no corresponde a ser la póliza exclusiva para el estudio de bioequivalencia.

Adicionalmente, se informa que en Colombia está aprobado el listado de principios activos de estrecho margen terapéutico (fecha de última actualización marzo de 2018), del cual hace parte el API Levotiroxina.





Dicho listado fue consolidado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, se le aclara al interesado que la justificación presentada en respuesta al oficio 3000-7023-18 que corresponde al auto: Protocolo de Bioequivalencia y Biodisponibilidad debe ser presentada ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos con los soportes técnico científicos y efectuando el trámite correspondiente ante el Instituto. Por cuanto la evaluación de un protocolo para el estudio de bioequivalencia no es la instancia para solicitar exclusión del mencionado API del listado mencionado.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEM

\_\_\_\_\_  
**FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEM

