



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 33
SESIÓN ORDINARIA
23 DE NOVIEMBRE 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
 - 3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES
 - 3.4. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Expediente : 20146016
Radicado : 20181110872
Fecha : 05/06/2018
Interesado : Cipla LTD

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Erlotinib

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: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en Acta No. 25 de 2018, numeral 3.1.7.4, en el sentido de indicar que el concepto es el siguiente:

- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio de perfiles de disolución se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 y/o la circular 100-0418-17. El centro debe estar certificado al momento de realizar el ensayo.**
- **Allegar la validación de la metodología analítica para los perfiles de disolución completa para cada uno de los pHs (pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8) incluyendo todas las pruebas, entre ellas el efecto del filtro. Presentar los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Recuerde que la validación debe realizarse previo a los perfiles de disolución.**
- **Determinar f2 para todos los pH del ensayo de los perfiles de disolución, cumpliendo el numeral 10.6. Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos de la Resolución 1124 de**





2016. Debe también incluir la determinación del f2 a los perfiles de disolución allegados previamente.

- Allegar los perfiles de disolución comparativos entre el biolote y el producto que opta a Bioexención por proporcionalidad de dosis, a pH 1,2, pH 4,5, pH 6,8 (sin surfactante) y en el medio de control de calidad, para dar cumplimiento con la Resolución 1124 de 2016. Estos deben presentarse con los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%).

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del Radicado 20181110911 que corresponde al producto Erlotinib® 150mg tabletas. Una Bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.

3.1.7.2 ACETATO DE ABIRATERONA 250 MG TABLETA

Expediente : 20146583
 Radicado : 20181119679
 Fecha : 15/06/2018
 Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de acetato 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 biodisponibilidad y bioequivalencia.

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

- En la validación se evidencia que el porcentaje de recuperación es menor del 50% y en guías internacionales el porcentaje de recuperación debe ser mayor del 50%. Teniendo en cuenta el resultado de recuperación, indique cómo se ven afectados los resultados o si se realizó un ajuste.





- Allegar los soportes que permitan asegurar la estabilidad de las muestras de los voluntarios en el periodo en el cual estuvieron almacenadas (lapso comprendido entre la toma de la muestra (mayo) y el análisis bioanalítico (agosto)).
- Se aclara que el medicamento en estudio no cumple con los requisitos para optar a bioexención por el BCS, dado que no se da cumplimiento al numeral 10.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.3 ABIRATERONA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20149212
 Radicado : 20181160450
 Fecha : 10/08/2018
 Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia

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:

Para el estudio en ayuno:

- 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.
- Explicar claramente el diagrama del número de sujetos en cada intervención (test y referencia) y en cada periodo (Folio 2909), 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 2909 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.
- Algunos folios que indica en el formato de presentación no coinciden, por ejemplo el anexo 15 de los perfiles de disolución no se evidencian.

Para el estudio con comida:

- Allegar el valor del parámetro farmacocinético C_{max} 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.
- Aclarar las justificaciones de las reintegraciones realizadas, dado que no da cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.5 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016: *“Las razones de reanálisis, reinyección y la reintegración de las muestras de los sujetos deben ser predefinidos en el protocolo, el plan de estudios o procedimientos operativos estándar - POE. La reinyección de una serie completa o de muestras estándar de calibración individuales o muestras de control de calidad simplemente porque la calibración o QC fracasaron, sin ninguna causa analítica identificada, se considera inaceptable. Para los estudios de bioequivalencia (BE), el reanálisis, la reinyección o la reintegración de las muestras por razones relacionadas con ajuste farmacocinético normalmente no son aceptables ya que esto puede afectar y sesgar los resultados de dicho estudio.”*
- 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 2.11 minutos y que no se evidencia en los estándares de validación.

3.1.7.4 LEVETIRACETAM 500 MG TAB

Expediente : 20120803
 Radicado : 20181140744
 Fecha : 13/07/2018
 Interesado : Fundación instituto neurológico de Colombia – INDEC

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Levetiracetam





Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Considerando que el estudio fue realizado en 2014, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los 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 dentro de la fórmula cuali-cuantitativa del producto, la función de cada uno de los excipientes.
- 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%.
- Dado que los voluntarios fueron reclutados y permanecieron durante el estudio en el Instituto Neurológico de Colombia, demostrar que este centro se encontraba en transitoriedad, con la relación de otros estudios de bioequivalencia desarrollados en este centro y que hayan sido presentados ante Invima.





- Especificar cómo se garantizó el ayuno de los voluntarios, si dentro del estudio no se evidencia que se hayan reclutado desde el día anterior al desarrollo del estudio.
- Allegar la composición y contenido calórico de la comida administrada durante el estudio.
- Allegar la monitoría realizada al estudio por parte del patrocinador.
- Allegar la póliza de seguros de los voluntarios, utilizada en el estudio.
- Allegar la información del estándar primario con el cual se dio inicio a la validación de la metodología analítica. Allegar el certificado del estándar primario contra el cual se valoró el estándar secundario utilizado. Allegar completa la documentación del estándar secundario, los soportes de los análisis realizados a este estándar (reportes analíticos, datos primarios, etc.)
- Allegar para la validación de la metodología para la determinación de Levetiracetam en plasma, los ensayos de efecto carry over, integridad de la dilución y efecto matriz.
- Allegar nuevamente los cromatogramas presentados en los folios 130,131,132 y 133, pues la información primario de los mismos no es legible.
- Indicar por qué el método de integración del pico principal de Levetiracetam utilizado en la validación es diferente al método de integración del pico principal de Levetiracetam utilizado en las muestras de voluntarios, pues se evidencia que la de los últimos fue realizada de forma manual. Recuerde que se debe conservar todos los parámetros establecidos en la validación, incluido el método de integración.
- Allegar los gráficos de los voluntarios de las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo en escala log/lineal.
- Allegar los resultados estadísticos del estudio de Bioequivalencia como lo exige la resolución 1124 de 2016, en su numeral 7.6 Análisis estadístico, en cuanto que el método estadístico para las pruebas de Bioequivalencia se debe basar en la determinación del intervalo de confianza del 90%, para las variables AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}. Allegar los resultados de potencia y el análisis de varianza ANOVA.
- Allegar tabla con el parámetro AUC extrapolado, para cada sujeto.





- **Allegar los resultados de los perfiles de disolución para cada uno de los pH establecidos en la Resolución 1124 de 2016, pues la información allegada está incompleta, no se evidencian los registros cromatográficos de los mismos. Se evidencia que hay información faltante pues se salta la información presentada del folio 1142 a 1152. Allegar la validación de los perfiles de disolución completa a cada uno de los pH, con parámetros como (Especificidad/interferencia del intervalo, Linealidad del intervalo, Precisión, Exactitud, Robustez, Estabilidad, Filtro, entre otros).**

3.1.7.5 VENLAFAXINA 150 MG, CÁPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19990475
 Radicado : 20181148589
 Fecha : 25/07/2018
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 150mg de venlafaxina base

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 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **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.**
- **Allegar para la validación de la metodología bioanalítica, los parámetros de carry over y efecto matriz.**





- **Allegar el soporte que demuestre que Algorithme Pharma y GTF Gesellschaft für Therapeutische Forschung mbH 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. Los folios que se indican en el formato de presentación (folio 1364 y 1892) corresponden a la aprobación del protocolo.**
- **Considerando que el estudio fue realizado en 2006, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, 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 para los perfiles de disolución, los resultados del cálculo de f_2 . Lo anterior, en atención a lo establecido en el numeral 10.3.2.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: *“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. Posteriormente, a las concentraciones inferiores de la serie se les puede conceder una bioexención si presentan perfiles de disolución similares a los de la mayor concentración, $f_2 \geq 50$, en tres tampones de pH diferentes (entre pH 1,2 y 7,5) y en los medios de control de calidad establecidos por el método de prueba recomendado.”***
- **Allegar los perfiles de disolución a pH de control de calidad.**
- **Allegar el protocolo de la validación y la validación a los 3pHs y en el medio de control de calidad.**
- **Allegar el 20% de los soportes instrumentales de la validación y de los perfiles de disolución.**
- **Allegar el certificado de análisis de los lotes utilizados en los perfiles de disolución.**





- En el formato de presentación indica que los productos están aprobados en Portugal, Austria, Bélgica, Grecia y Reino Unido, allegar el CVL de dichos países.

3.1.7.6 DURFENTA® 100 µG/H

Expediente : 20057717
 Radicado : 20181163152
 Fecha : 14/08/2018
 Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:
 Cada parche contiene 11mg de Fentanilo

Forma farmacéutica: Parche transtermico

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 estudios de bioequivalencia para el producto Durfenta 100 µg/h Parche transdérmico fabricado por Lavipharm S.A. Peania, Attica, Grecia frente al producto de la referencia Duragesic® Janssen Cilag.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis para las concentraciones 12,5 - 25 - 50 - 75 µg/h.

3.1.7.7 CIMBRAR(R) SR CÁPSULA DE LIBERACIÓN PROGRAMADA

Expediente : 19996040
 Radicado : 20181149522
 Fecha : 26/07/2018
 Interesado : Euroetika LTDA.

Composición: Cada cápsula de liberación programada contiene 6mg de Tizanidina

Forma farmacéutica: Cápsula





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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar el estudio in vivo con comidas de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.4.3.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: “Para las formulaciones de liberación modificada, además de un estudio llevado a cabo en condiciones de ayuno, se necesitan estudios para evaluar el efecto de los alimentos, con el fin de asegurar que la interacción entre las condiciones variables en el tracto gastrointestinal y las formulaciones de productos no producen un impacto diferencial entre el desempeño del producto multifuente y el producto de comparación. La presencia de alimentos puede afectar el rendimiento del producto por influir en la liberación del IFA de la formulación y por causar cambios fisiológicos en el tracto GI. Una preocupación importante con respecto a los productos de liberación modificada es la posibilidad de que los alimentos pueden desencadenar una liberación repentina y brusca del IFA que lleva a "dose dumping" o liberación abrupta.”**

Adicionalmente, para el estudio en ayuno allegado:

- **Justificar por qué se excluyó del análisis farmacocinético uno de los sujetos del estudio. Se recuerda que la exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable (numeral 7.2.3 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
- **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, incluyendo los datos de todos los voluntarios del estudio.**
- **Indicar qué centro realizó el análisis de las muestras de los voluntarios y qué centro realizó la validación, teniendo en cuenta que se indica en el formato de presentación que la fase analítica la realizó Synchron, sin embargo, en la validación se indica que la realizó Lotus. Allegar la relación comercial entre**





los dos centros y el ensayo de precisión intermedia entre los dos centros dentro de la validación bioanalítica.

- Allegar para la validación bioanalítica, el protocolo y los parámetros de: Contaminación por arrastre (carry over) y efecto matriz.
- Allegar la secuencia cromatografica del estudio. Allegar los resultados de los controles realizados durante el análisis de las muestras.
- Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación y el 20% de los cromatogramas el análisis de las muestras de los voluntarios.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el producto test y el producto de referencia es de 5%.
- Indicar el tamaño del lote industrial y el tamaño del lote con el cual se realizó el estudio de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.3.1 del anexo 2 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 soporte que demuestre que los centros: Synchron Research Services PVT Ltd y de Lotus Labs Pvt Ltd 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.
- Considerando que el estudio fue realizado en 2002, 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).





3.1.7.8 LENALIDOMIDA®

Expediente : 20151157
Radicado : 20181187915
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

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 Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los 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 para la validación de la metodología para la determinación de Lenalidomida en plasma, los ensayos de recuperación y límite de detección.**
- **Allegar tabla con el parámetro AUC extrapolado, para cada sujeto.**
- **Allegar los perfiles de disolución comparativos, pues los allegados no cumplen con la resolución 1124 de 2016 en el numeral 10.6 Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos, pues al menos 12 unidades deben ser utilizadas para la**





determinación de cada perfil. Allegar la validación completa de la metodología analítica para los perfiles de disolución, en cada pH, con los soportes cromatográficos.

- Allegar el certificado de calidad del producto referencia utilizado para realizar los perfiles de disolución.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrollaron los perfiles de disolución se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 ó la circular 1000-113-18.

3.1.7.9 KPBYN

Expediente : 20111735
 Radicado : 2017144690 / 20181128458
 Fecha : 27/06/2018
 Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005812 emitido mediante Acta No. 08 de 2018, numeral 3.1.7.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dió respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 08 de 2018 sem, numeral 3.1.7.1., de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto Kpbyn ® Capecitabina 500 mg teniendo en cuenta que:

- El interesado no presenta los parámetros de efecto carry over y efecto matriz en la validación Bioanalítica.
- Presentan la validación de la metodología analítica para los perfiles de disolución, pero incompleta, faltando parámetros de robustez, estabilidad de las soluciones y incidencia del fitro.





- No presentan los resultados del estudio de Bioequivalencia como lo exige la Resolución 1124 de 2016, en su numeral 7.6. Análisis estadístico, basándose en la determinación del intervalo de confianza del 90%.

3.1.7.10 TOLTEDIX RETARD CAPSULAS.

Expediente : 20023730
 Radicado : 20181170836
 Fecha : 24/08/2018
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 4mg de Tolterodina L Tartrato

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 Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Allegar el estudio de bioequivalencia in vivo, el cual debe dar cumplimiento a lo establecido en la resolución 1124 de 2016, para medicamento de liberación prolongada (ayuno-posprandiall) frente al producto de referencia
- Allegar el informe del estudio con los resultados de Tolterodina y su metabolito, coeficiente de variación para el cálculo de número de voluntarios además de lo requerido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.8. Junto con los soportes analíticos (cromatogramas) que permitan trazabilidad
- Allegar el soporte que demuestre que el centro clínico y analítico en el cual se desarrolló el estudio in- vivo 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.





- **Aclarar el tamaño del lote industrial indican 1000 capsulas lo que no da cumplimiento a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1, anexo técnico 1, diligenciar el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) ASS-RSA-FM079, con la información requerida en el mismo como es tamaño de lote, valoración y demás datos requeridos**
- **Allegar evidencia del consentimiento firmado**
- **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. Por cuanto allego información de estabilidad que contempla un periodo menor.**
- **Allegar la evidencia de la relación de centro Galeno Research con el patrocinador y Quasfar.**
- **Allegar las condiciones analíticas empleadas en el bioanálisis.**
- **Tenga en cuenta que el bioanálisis debe ser realizado en las mismas condiciones de la validación; de ser realizado el bioanálisis en otro centro al que se realizo la validación de presentar transferencia entre laboratorios. De no ser así; debe realizar la validación analítica en el centro donde se va realizar el bionalisis en este caso Quasfar. Esto en razón a que la validación presentada se desarrolló en el centro Galeno Research, (Campinas Brasil), pero la información de análisis es de otro centro y no se evidencia trasferencia entre laboratorios. Además la validación debe reflejar que corresponde al estudio de bioequivalencia del producto de interés, ni la cuantificación de tolterodina y su metabolito.**
- **Los formatos del estudio presentados, deben ser diligenciados completamente, por cuanto los presentados no están firmados por los responsables.**

3.1.7.11 METGLUK TABLETAS RECUBIERTAS X 850 MG
Drs. : MARTINEZ, OLARTE (2668)

Expediente : 19993386





Radicado : 20181166006
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Genfar S.A.

Composición:
Cada tableta 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 el interesado debe:

Allegar el estudio in vivo con la concentración de 850mg contra el producto de referencia, por ser la dosis más alta de la serie de dosis que presenta, por cuanto es con la dosis más alta comercializada que se realiza el estudio a menos que, por una razón de seguridad se haya establecido la bioequivalencia con una dosis menor o que el IFA sea altamente soluble y posea farmacocinética lineal en el rango terapéutico. Además allegar la correlación in vivo in-vitro.

Allegar la resolución de aprobación del estudio de bioequivalencia in vivo para la concentración de 500mg y la evidencia de la aprobación de la correlación in-vivo in vitro.

Allegar la caracterización (valoración) del estándar lote 4110322

Tenga en cuenta que para optar a bioexencion debe dar cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016.

3.1.7.12 DEP 60 MG

Expediente : 20150350
Radicado : 20181174519
Fecha : 29/08/2018
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S





Composición:

Cada tableta contiene 60mg de Duloxetina

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 cómo se determinó el tamaño muestral.
- Allegar los datos de concentración vs tiempo de los pacientes retirados después o durante el 1er periodo de tratamiento de los estudios ayuno y post-prandial. 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).

3.1.7.13 CLORHIDRATO DE DOLUKETON

Expediente : 20150351

Radicado : 20181174530

Fecha : 29/08/2018

Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 60mg de Duloxetina

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 cómo se determinó el tamaño muestral.





- **Allegar los datos de concentración vs tiempo de los pacientes retirados después o durante el 1er periodo de tratamiento de los estudios ayuno y post-prandial. 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).**
- **sujetos que abandonaron. (Numeral 7.8, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**

3.1.7.14 GEFITINIB

Expediente : 20150402
Radicado : 20181175396
Fecha : 30/08/2018
Interesado : Cipla Limited Sucursal Colombia

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 250mg de Gefitinib

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 estudio in vitro de administración del producto por sonda nasogástrica, teniendo en cuenta que en Guías Internacionales de realización del estudio de Gefitinib tabletas, como FDA y EMA, además del estudio in vivo solicitan realizar un estudio cuando el producto es administrado por sonda Nasogástrica y teniendo también en consideración que el Innovador Iressa ® en su ficha técnica o resumen de las características del producto, en la Forma de administración establece que la dispersión puede ser administrada también a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.**
- **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.

- Indicar cómo se determinó el tamaño muestral, incluyendo el coeficiente de variación utilizado y la fuente bibliográfica del mismo.
- Allegar para la Validación de la metodología analítica para la determinación de Gefitinib en plasma, el ensayo de integridad de la dilución.
- Allegar certificado o soporte del estándar primario de Gefitinib, con el que se valoró y aprobó el working estándar utilizado.
- Allegar los resultados estadísticos en intervalo de confianza del 90% para AUC 0-∞, siguiendo lo establecido en el numeral 7.4.7. Parámetros a ser evaluados: El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0-∞).

3.1.7.15 JUNET® 150 TABLETAS RECUBIERTAS.

Expediente : 20151436
 Radicado : 20181191903
 Fecha : 19/09/2018
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:
 Cada tableta contiene 150mg de Erlotinib

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 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.**
- **Aclarar la relación entre Zentiva, República Checa producto test del estudio presentado y Synthron de Chile.**
- **Aclarar quién es el fabricante del lote piloto utilizado en el estudio In-Vivo.**
- **Allegar los perfiles de disolución comparativos de la planta nueva Synthron Chile frente al biolote (lote utilizado en el estudio in-vivo) a los 3 pH 1,2, 4,5 y 6,8 adicionando un surfactante, para poder comparar los perfiles de disolución y calcular el f2; con su respectiva validación en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016.**

3.1.7.16 ICLACITIDINA

Expediente : 20111777
Radicado : 20181193559
Fecha : 21/09/2018
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:
Cada vial contiene 100mg de Azacitidina

Forma farmacéutica:
Polvo liofilizado

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 para cada una de las pruebas realizadas, el procedimiento detallado que se utilizó, indicando entre otros, la preparación de las muestras a estudiar, si éstas fueron reconstituidas y el volumen de reconstitución y las soluciones de prueba utilizadas.
- De acuerdo con los resultados enviados (con el método estadístico utilizado por el interesado), concluye que existe diferencia estadísticamente significativa entre el producto en estudio y el producto comparador en las pruebas de viscosidad y del diámetro de partícula para la medida D90. Justificar lo anterior, por cuanto no permitiría la aceptación del producto.
- El interesado indica en la solicitud del formato de presentación, que el estudio se realizó de acuerdo a la guía de la FDA para el producto específico, sin embargo, no se evidencia que el análisis estadístico se haya realizado de acuerdo a dicha guía. Allegar los resultados de la comparación empleando el método estadístico descrito por la FDA en la guía para el producto específico. Adicionalmente, allegar los resultados de la comparación entre el producto de estudio y el comparador con un rango de aceptación del 10% (90-111.11%) con la transformación logarítmica de los datos.
- Aclare si las pruebas fueron realizadas en muestras reconstituidas a solución inyectable o a suspensión inyectable. Tenga en cuenta que las pruebas indicadas en la guía para el producto específico de la FDA aplica solo para suspensión inyectable.
- Para la prueba de morfología de la partícula, aclarar las diferencias que se evidencian en las fotografías de las muestras con el método del microscopio de barrido electrónico (SEM).
- Allegar el soporte que demuestre que los centros en los cuales se desarrolló el estudio (Cecoltec y Tecnimicro) se encuentran certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia.
- Allegar los certificados de análisis incluyendo la prueba de potencia para todos los lotes utilizados, tanto para el producto en estudio como para el de referencia.





3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1 METFORMINA 1000mg (G-MET) Drs. : FUENTES, GUERRERO (162)

Expediente : 20144173
Radicado : 20181081827 / 20181189125 / 20181192877
Fecha : 17/09/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 1000mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de estudio de bioequivalencia de la tableta de metformina de 1000 mg (G-Met) en relación con una tableta de metformina de 1000 mg (Glucophage®, comercializada en Colombia por Merck S.A.) administradas a voluntarios sanos en condición de ayuno.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada como respuesta al requerimiento y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación; se recomienda aceptar el protocolo del estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte competencia de la Sala.

Código del protocolo: CROGMET “ Estudio de bioequivalencia de la tableta de 1000mg (G-Met) en relación con una tableta de metformina de 1000mg (Glucophage ®, comercializada en Colombia por Merck S.A) administradas a voluntarios sanos en condición de ayuno.”

Producto Test: G-Met Tabletas 1000 Mg de Procaps S.A., Colombia.

Producto de referencia: Glucophage 1000 mg comprimidos recubiertos, Merck.

Centro de BD-BE: Centro de Reumatología y Ortopedia S.A.S.





3.1.8.2 OXICODONA® 10mg

Expediente : 20027699
Radicado : 20181089277 / 20181181800/20181208055/20181208976
Fecha : 06/09/2018-09/10/2018 -10/10/2018
Interesado : Procaps S.A.

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

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación controlada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia de una tableta de liberación controlada de Oxycodona de 40mg (Oxidona, comercializada por Procaps S.A.) en comparación con tabletas Oxycodona de liberación controlada 40 mg (OxyContin®, fabricada por Purdue Pharmaceuticals L.P) administradas en condiciones de ayuno y postprandial en voluntarios sanos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación, se recomienda aceptar el protocolo del estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte competencia de la Sala.

Código del protocolo: CROOXI Un estudio de bioequivalencia de una tableta de liberación controlada de Oxycodona de 40 mg (Oxidona, comercializada por Procaps S.A.) en comparación con tabletas Oxycodona de liberación controlada 40 mg (OxyContin®, fabricada por Purdue Pharmaceuticals L.P) administradas en condiciones de ayuno y postprandial en voluntarios sanos.

Producto Test: Oxidona 40 mg tabletas de liberación prolongada de Procaps S.A.

Producto de referencia: OxyContin 40 mg tabletas de liberación prolongada de Purdue Pharmaceuticals L.P, EE.UU.

Forma farmacéutica: Tabletetas de liberación prolongada

Centro de BD-BE: Centro de Reumatología y Ortopedia S.A.S (fase clínica y estadística).
Pharmascience Inc., Canadá (fase analítica).





Se aclara que el presente protocolo y los resultados del mismo aplican para la composición cuali-cuantitativa allegada en el presente radicado, la cual es diferente a la de su registro sanitario y también es diferente a la allegada en la solicitud de modificación al registro sanitario, por lo cual, en dado caso de requerirse para estas otras formulaciones debe allegar un nuevo estudio.

3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCITICA EQUINA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 50 mg / 1 mL

Fecha: 12/10/2018
Interesado: Hb Human BioScience

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Inmunoglobulina antitimocítica equina solución para infusión 50 mg / 1 mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles e informa:

- Como fabricante a la empresa BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED
- Estado del Registro Sanitario no le fue aprobada la renovación del registro INVIMA 2011M-0012161

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

- La Normatividad relacionada con el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no





disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

- El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende las siguientes características del producto:
 - Eficacia
 - Seguridad
 - Dosificación
 - Indicaciones
 - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 - Relación beneficio-riesgo
 - Toxicidad
 - Farmacocinética
 - Condiciones de comercialización
 - Restricciones especiales

- El medicamento Antitimocítica equina - inmunoglobulina solución para infusión 50 mg / 1 mL se encuentra incluida en las normas farmacológicas: 18.4.0.0.N10 Inmunosupresores

- La no renovación del registro sanitario descrita por el interesado se relaciona con el no cumplimiento de la siguiente normatividad: decreto 549 de 2001, la resolución 3028 de 2008, la resolución número 003183 del 23 de agosto de 1995 y con el decreto 677 de 1995 en su Artículo 22 literal a) y en su artículo 12. (Fabricante Bharat Serums and Vaccines Limited con domicilio en Plot No. 17-27, Anand Nagar, Additional MIDC, Ambarnath (East), Thane District 421 501 India no cuenta con certificación Invima en buenas Prácticas de manufactura)





- En el país existe registro sanitario vigente de Inmunoglobulina antitimocítica con las siguientes indicaciones: Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del injerto. Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, después del trasplante de células madre hematopoyéticas. -Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente. Hematología: tratamiento de la aplasia medular.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes requerimientos:

- Teniendo en cuenta la definición de medicamento vital no disponible, demostrar que la Inmunoglobulina antitimocítica equina es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes que no tiene sustitutos en el mercado. (Concepto de sociedad científica, revisión científica del estado del arte con literatura especializada, estudios clínicos finalizados, guías de tratamientos actualizadas o revisiones sistemáticas de buena calidad, por ejemplo) teniendo en cuenta la existencia de la alternativa terapéutica de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos
- Informar si el fabricante de la Inmunoglobulina antitimocítica equina que proyectan importar con el mecanismo de medicamento vital no disponible, cuenta con certificación en buenas prácticas de manufactura
- Ampliar la información y aclarar cómo se relaciona la no renovación del Registro sanitario de la inmunoglobulina antitimocítica equina con “(...) condiciones de baja rentabilidad en su comercialización (...)” condición estipulada en la definición de medicamento vital no disponible del decreto 481/2004
- Informar si han radicado de nuevo la solicitud para tramitar Registro sanitario del medicamento de la referencia.

3.1.12.2. OXITOCINA ACETATO EQUIVALENTE A OXITOCINA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 UI/1 mL

Fecha: 11/12/2018
Interesado: Director de Medicamentos y Productos Biológicos Invima





El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Oxitocina solución inyectable x 10 UI/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles en atención a la declaración de alto riesgo de desabastecimiento de este medicamento.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

- La Normatividad relacionada con el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

- El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos) comprende las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación





- Indicaciones
 - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 - Relación beneficio-riesgo
 - Toxicidad
 - Farmacocinética
 - Condiciones de comercialización
 - Restricciones especiales
- El medicamento **Oxitocina Solución inyectable x 10 UI** se encuentra incluido en las normas farmacológicas: **12.1.0.0.N10 Oxitócicos** y hace parte de las sustancias sometidas a fiscalización definidas en la Resolución 1478 de 2006 y sus modificatorios
 - Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas a corto plazo con capacidad de los respectivos titulares para resolver las necesidades del país en forma inmediata.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, considera que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal (Hasta I trimestre de 2019) el siguiente medicamento en el listado de medicamentos vitales no disponibles para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM y bajo las condiciones normativas que le aplican al hacer parte de las sustancias sometidas a fiscalización definidas en la Resolución 1478 de 2006 y sus modificatorios

Oxitocina acetato equivalente a oxitocina solución inyectable 10 UI /1MI

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

**3.1.12.3. 5- FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/1mL
5- FLUOROURACILO SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1mL**

Fecha: 13/12/2018





Interesado: Director de Medicamentos y Productos Biológicos Invima

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento 5 Fluorouracilo solución inyectable x 25 y 50 mg/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles en atención a la declaración de alto riesgo de desabastecimiento de este medicamento.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

- La Normatividad relacionada con el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

- El Proceso de la evaluación farmacológica del medicamento de la referencia, lo realizó la Sala especializada de medicamentos, SEM, verificando el balance riesgo/beneficio de los estudios presentados sobre eficacia y seguridad del medicamento, incluyéndolo en las normas farmacológicas.





- El medicamento 5 Fluorouracilo Solución inyectable x 25 y 50 mg/ 1mL se encuentra incluido en las normas farmacológicas en el grupo 6.0.0.0.N10 antineoplásicos y otros medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer
- Se ha verificado que no existen otras alternativas terapéuticas a corto plazo con capacidad de los respectivos titulares para resolver las necesidades del país en forma inmediata.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, considera que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal los siguientes medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

5- FLUOROURACILO	Solución inyectable	25 mg / 1 mL
5- FLUOROURACILO	Solución inyectable	50 mg / 1 mL

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente y la realización de la monitorización permanente del profesional de la salud tratante durante uso del producto solicitado, reportando de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia en la siguiente ruta: www.invima.gov.co – Farmacovigilancia – Guías Formatos circulares – circulares - Circular 600-7758-15 Reporte en Línea - Eventos Adversos a Medicamentos

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. CEFEPIMA INYECCIÓN

Expediente : 20139140
 Radicado : 2017190765

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.5.2 SEM en el sentido de corregir la forma farmacéutica del producto CEFEPIMA INYECCIÓN, Siendo lo correcto:
 Forma Farmacéutica: Solución inyectable (congelada).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 29 de 2018





numeral 3.1.5.2 SEM, en el sentido de corregir la forma farmacéutica del producto CEFEPIMA INYECCIÓN, siendo lo correcto:

Forma Farmacéutica: Solución inyectable (congelada).

3.4.2. CEFTRIAXONA INYECCIÓN

Expediente : 20139692
Radicado : 20181010126

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.5.1 en el sentido de corregir la forma farmacéutica del producto CEFTRIAXONA INYECCIÓN Siendo lo correcto:

Forma Farmacéutica: Solución inyectable (congelada).

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 29 de 2018 numeral 3.1.5.1 SEM, en el sentido de corregir la forma farmacéutica del producto CEFTRIAXONA INYECCIÓN, Siendo lo correcto:

Forma Farmacéutica: Solución inyectable (congelada).

3.4.3. IBUPROFENO INFUSIÓN 400 mg/100 mL

Expediente : 20140522
Radicado : 20181023195

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 12 de 2018 numeral 3.1.5.1 de SEM, en el sentido de indicar que la composición del producto de la referencia es la siguiente y no como se encuentra en el Acta mencionada:

Composición: Cada 100 mL contiene 400 mg de ibuprofeno equivalentes a 684 mg de Ibuprofeno Lisinato.

3.4.5. PRIMAQUINA

Expediente : 19943341
Radicado : 2017142113

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 29 de 2018 SEM, numeral





3.1.9.6., en el sentido de indicar que la posología es la siguiente y no como se encuentra en el Acta mencionada:

Posología:

El fosfato de primaquina solo se recomienda para el tratamiento radical de la malaria vivax, la recidiva de la malaria vivax o después de la terminación de la terapia supresora con fosfato de cloroquina en un área donde la malaria vivax es endémica. Los pacientes que padecen un ataque de malaria vivax o los glóbulos rojos parasitados deben recibir un curso de fosfato de cloroquina, que rápidamente destruye los parásitos eritrocíticos y termina el paroxismo. El fosfato de primaquina debe administrarse simultáneamente con el fin de erradicar los parásitos exoeritrocíticos en una dosis de 1 tableta (equivalente a 15mg de base) diariamente durante 14 días.

Adultos: 1 comprimido (15 mg de base de primaquina) diariamente durante 14 días.

En caso de deficiencia leve a moderada de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD): 0.75 mg / kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas

Pacientes de edad avanzada: Los estudios clínicos de primaquina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la dosis de selección para un paciente de edad avanzada debe ser prudente, por lo general a partir del extremo inferior de la gama de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la concomitancia enfermedad u otro tratamiento farmacológico.”

Adultos: 1 comprimido (15 mg de base de primaquina) diariamente durante 14 días.

En caso de deficiencia leve a moderada de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD): 0.75 mg / kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas





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

