Bogotá D.C, Agosto 06 de 2019

RENOVACION
06/08/2019 14:38 Exp.: **19901625** Fol: 3616
Tipo entrega: CD
Radicación: 20191150869 Primera Radicacion
Cons.: 104385808 **20191150869**
Destino: MEDICAMENTOS Llave: 727323
Grupo: MEDICAMENTOS
CLAUDIA YANETH HENAO ECHAVARRIA
claudia.henao@alpharmasa.com
Avenida Calle116 # 70C-12 BOGOTA-D.C.

Señores
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos- INVIMA
DIRECCION DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Atn: Dra. Judith del Carmen Mestre
Director
Ciudad

ASUNTO:	**RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO – HYDROXYUREA 500 MG CÁPSULAS- HIDROXICARBAMIDA 500 MG CÁPSULAS**

Producto	MEDICAMENTO
Nombre	HYDROXYUREA
Principio activo	HIDROXICARBAMIDA
Forma Farmacéutica	CÁPSULAS
Modalidad	IMPORTAR Y VENDER
Expediente	19901625
Titular	MEDAC GMBH
Fabricante	HAUPT PHARMA AMAREG GMBH
Acondicionador	SEFARCOL S.A LOGICALL S.A
Importador	AL PHARMA S.A
Presentación Comercial	CAJA POR 100 CÁPSULAS
Indicaciones	Coadyudante en el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica resistente, melanoma y carcinoma del ovario recurrente metastásico inoperable. Terapia concomitante a la irradiación en el control local del carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello, excluyendo el labio. Tratamiento de la trombocitopenia esencial y la policitemia vera. Tratamiento de la anemia de células falciformes en pacientes que presentan más de 3 crisis dolorosas secundarias al año.

Yo, **CLAUDIA YANETH HENAO ECHAVARRIA,** identificada con la Cédula de Ciudadanía Nº 43.737.933 expedida en Envigado, en mi condición de Representante Legal de la firma **AL PHARMA S.A.,** como se constata en el Certificado de Existencia y Representación Legal expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, atentamente solicito a ustedes se sirvan otorgar el registro sanitario, para el medicamento **HYDROXYUREA 500 MG CÁPSULAS.** Adjunto a esta solicitud 1 CD con la Evaluación legal y técnica junto con estudios de biodisponibilidad y Bioequivalencia contenida en Tres mil seiscientos diez y seis (3616) folios.

Recibiré notificaciones en las oficinas de la sociedad AL PHARMA S.A., ubicada en la Avenida Calle 116 No. 70C – 12 (Nueva Nomenclatura), de esta ciudad o al correo electrónico: claudia.henao@alpharmasa.com

Atentamente,

CLAUDIA YANETH HENAO ECHAVARRIA
Representante Legal AL PHARMA S.A.
C.C. No. 43.737.933 de Envigado (Ant.)

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
Invima	FORMULARIO ÚNICO DE MEDICAMENTOS		
	Código: ASS-RSA-FM004	Versión: 09	Fecha de Emisión: 10/08/2018

ESPACIO PARA EL STICKER DE RADICACIÓN

Tipo de trámite a realizar

Tipo de trámite: Renovación con estudio previo

Indique si solicita visita en planta: Sin visita

Datos para la notificación electrónica

AUTORIZO AL INVIMA A REALIZAR LA NOTIFICACIÓN DE MANERA ELECTRÓNICA DE ACUERDO CON LOS ARTÍCULOS 54 Y 56 DE LA LEY 1437 DE 2011 AL CORREO ELECTRÓNICO SUMINISTRADO EN ESTE FORMULARIO

☐ Si **Correo electrónico:** Ver condiciones

Datos del responsable del trámite

Realizará el trámite: Apoderado Folio poder 147-152

Nombre: CLAUDIA YANETH HENAO ECHEVARRIA

Tipo de documento de identidad: CC No. 43737933

Dirección de correspondencia: Av. Calle 116 No. 70C-12

Correo electrónico: claudia.henao@alpharmasa.com

Datos de la transacción bancaria

☐ ¿El responsable de la transacción es el mismo titular? En caso de ser el mismo, no diligencie la información del responsable de la transacción.

Nombre del Responsable de la Transacción: AL PHARMA S.A.

NIT 8300172381 Teléfono: 6431177 Ext: N.A.

Dirección: Av. Calle 116 No. 70C-12

Ciudad: Bogota Folio : 31

Comprobante No. 475356602 Código tarifa: 1002-4 Valor: $ 15.565.545

☐ Se autoriza el uso de la taza de un tercero al titular

Datos del producto

Nombre: HYDROXYUREA 500mg Capsulas

Marca N.A.

Expediente: 19901625 No. RS: 2009M-013160-R1 Vigencia 11-11-19

Modalidad: Importar y vender Tipo de producto Síntesis

Datos del titular

Razón social: MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE M.B.H

Dirección: Theaterstrabe 6 228800

Ciudad: Wedel País: Alemania

NIT 2017088163

Observaciones:

Se allega un CD con información legal con folios del **33 al 235**, información tecnica con folios del **236 al 378** e información de Biodisponibilidad y Bioequivalencia con folios del **379 al 3616** .

1

Diligenciar e imprimir las páginas de aquí en adelante sólo si se trata de un registro sanitario nuevo o una renovación. Esta es la información que figurará en el registro sanitario, por favor verifique muy bien antes de imprimir. Si es necesario incluir más establecimientos, por favor copie y pegue tantas filas como requiera. Para la impresión, tenga en cuenta que debe verificar los saltos de página y realizar el ajuste en caso de ser necesario.

Datos del fabricante del principio activo ☑N.A.

Razón social:
Dirección:
Ciudad: País:

Datos del fabricante del granel o semielaborado ☑N.A.

Razón social:
Dirección:
Ciudad: País:

Datos del fabricante del producto terminado ☐N.A.

Razón social: Haupt Pharma Amareg GmbH
NIT 93055
Dirección: Donaustaufer StraBe 378 D - 93055
Ciudad: Regensburg País: Alemania
Certificado de BPM No. DE_BY 05_GMP 2018_0055 Vigencia 11/07/2021
Emitido por la agencia: Regierung von Oberfranken País: Alemania

Datos del envasador ☐N.A.

Razón social: Haupt Pharma Amareg GmbH
NIT 93055
Dirección: Donaustaufer StraBe 378 D - 93055
Ciudad: Regensburg País: Alemania
Certificado de BPM No. DE_BY 05_GMP 2018_0055 Vigencia 11/07/2021
Emitido por la agencia: Regierung von Oberfranken País: Alemania

Datos del acondicionador ☐N.A.

Razón social: SEFARCOL PRODUCTOS Y SERVICIOS S.A.- SEFARCOL S.A.
NIT 8002080583
Dirección: Carrera 62 No. 17B - 14
Ciudad: Bogota País: Colombia
Certificado de BPM No. 2017038619 Vigencia 19/09/2020
Emitido por la agencia: INVIMA País: Colombia

Datos del acondicionador ☐N.A.

Razón social: LOGICALL S.A.
NIT 89009800408
Dirección: Carrera 106 No. 15A - 25, manzana 9, bodega 16 Zona Franca
Ciudad: Bogota Pais: Colombia
Certificado de BPM No. 2016014051 Vigencia: 22/04/2019
Emitido por la agencia: INVIMA Pais Colombia

Datos del importador ☐N.A.

Razón social: AL PHARMA S.A.
Dirección: Av. Calle 116 No. 70C-12
Ciudad: Bogota País: Colombia
NIT 8300172381

FORMATO A1 PARA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE: REGISTRO SANITARIO NUEVO Y RENOVACIÓN MODALIDAD IMPORTAR Y VENDER O CAMBIO DE CUALQUIER MODALIDAD DE REGISTRO SANITARIO A IMPORTAR Y VENDER

Conforme lo establecido en el Decreto 677 de 1995, Artículo 18

Por favor seleccione el trámite	CODIGO TARIFARIO	Verificación (espacio exclusivo a ser diligenciado por Invima)
RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO CON ESTUDIO PREVIO QUE REQUIERA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA	1002-4	☐ Si ☐ No

Requisitos preliminares: Por favor verifique el cumplimiento previo de los siguientes aspectos:			Verificación (espacio exclusivo a ser diligenciado por Invima)
Requisito	**Cumple**	**Resolución / Acta**	
Si el producto está en el listado de la Resolución 1124 de 2016, si va a incluir el estudio de bioequivalencia en la renovación y si dicho estudio fue realizado en Colombia, es cierto que el protocolo del mismo, se encuentra aprobado previamente por Invima	No	NA	☐ Si ☐ No
El producto se encuentra en normas farmacológicas y de requerir una evaluación farmacológica, ya se ha expedido el acto administrativo	Si	6.0.0.0.N10	☐ Si ☐ No

Documentos soporte *(según sea el caso)*

Requisitos técnicos	Allega	Folio	Verificación (espacio exclusivo a ser diligenciado por Invima)
Recibo por derechos de expedición del Registro Sanitario. Artículos 31 y 24, literal j.	Si	31	☐ Si ☐ No
Bioequivalencia: Para solicitud de Registro Sanitario Nuevo: Si la información que soporta la bioequivalencia ya fue aprobada por Invima, y se encuentra incluido en el "Listado de Medicamentos con aprobación de estudios de Bioequivalencia" señale en el campo "Folio" el número de la resolución en donde fueron aprobados. Para renovación: Formato para solicitud ASS-RSA-FM079 diligenciado y soportes en CD, tal como lo señala la guía ASS-RSA-GU052. Estos documentos se encuentran en la sección documentos para la presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia en el botón de bioequivalencia en el sitio web del Invima	Si	333-3570	☐ Si ☐ No
Resumen de la información farmacológica. Artículos 31 y 22, literal m.	Si	237-247	☐ Si ☐ No
Forma Farmacéutica y presentación(es), Artículos 31 y 22, literal b.	Si	248-249	☐ Si ☐ No
Composición o fórmula cuantitativa del producto (La fórmula debe presentarse dividida en dos partes: Principios Activos y Excipientes). Artículos 31 y 22, literal c.	Si	250-252	☐ Si ☐ No
Fórmula estructural y condensada de los Principios Activos. Artículos 31 y 22, literal d.	Si	253-254	☐ Si ☐ No
Fórmula del lote estandarizado de fabricación. Artículos 31 y 22, literal e	Si	255-256	☐ Si ☐ No
Descripción detallada del proceso de fabricación. Artículos 31 y 22, literal f.	Si	257-260	☐ Si ☐ No
Especificaciones de calidad de las materias primas. Artículo 31.	Si	261-284	☐ Si ☐ No
Especificaciones del producto en proceso. Artículo 31.	Si	285-286	☐ Si ☐ No
Especificaciones del producto terminado. Artículo 31.	Si	287-291	☐ Si ☐ No
Metodología de análisis del producto terminado, según farmacopeas aceptadas, Decreto 019 de 2012, Artículo 129 o métodología propia en caso de no encontrarse en la farmacopea.	Si	292-298	☐ Si ☐ No
Validación del método analítico según aplique para método farmacopéico o no farmacopéico. Artículos 31 y 22, literal k.	Si	299-364	☐ Si ☐ No
Estudios de estabilidad, según aplique, acelerada y natural o natural (en zona climática IV, excepto los productos que tienen una condición de almacenamiento en refrigeración), avalados por el técnico responsable. Señalar con cuál de las normas aceptadas realizó el estudio, esto es: ICH, OMS, EMA, Farmacopeas Oficiales, Circular DG-100-007-07.	Si	365-374	☐ Si ☐ No
Copia o boceto a escala del proyecto de etiquetas del envase y empaque del medicamento indicando pantones. Artículo 31	Si	375-378	☐ Si ☐ No

FORMATO A1 PARA PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DE: REGISTRO SANITARIO NUEVO Y RENOVACIÓN MODALIDAD IMPORTAR Y VENDER O CAMBIO DE CUALQUIER MODALIDAD DE REGISTRO SANITARIO A IMPORTAR Y VENDER

Conforme lo establecido en el Decreto 677 de 1995, Artículo 18

Por favor seleccione el trámite		CODIGO TARIFARIO	Verificación (espacio exclusivo a ser diligenciado por Invima)
RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO CON ESTUDIO PREVIO QUE REQUIERA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA		1002-4	☐ Si ☐ No
Nombre genérico (Denominación Común Internacional- DCI) del producto para el cual solicita Registro Sanitario y Modalidad. Artículos 31 y 24, literal a.	Si	33	☐ Si ☐ No
Certificado marcario expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), en el cual conste que la marca está registrada a nombre del interesado o que éste ha solicitado su registro, el cual se encuentra en trámite. Si la marca aparece aprobada en la página de la SIC no será necesario allegar el documento. Cuando el titular de la marca sea un tercero deberá adjuntarse la autorización para el uso de la misma al titular del registro sanitario. Artículos 31 y 24, literal h.	N.A.	N.A.	☐ Si ☐ No
Nombre o Razón Social del titular del Registro Sanitario. Artículos 31 y 24, literal b.	Si	33	☐ Si ☐ No
Nombre del laboratorio farmacéutico fabricante. Artículo 31, literal c.	Si	33	☐ Si ☐ No
Copia del Certificado de BPM del fabricante en el cual conste que las instalaciones industriales y las operaciones de fabricación se ajustan a las BPM aceptadas en el país fabricante, es obligatorio allegarlo SOLO SÍ el fabricante no ha sido visitado por el INVIMA. Artículo 31, literal a	Si	34-111	☐ Si ☐ No
Certificado de existencia y representación legal del titular, importador y fabricante. En el caso de encontrarse en el exterior deberá presentar los documentos equivalentes expedidos por la autoridad competente de cada país. Si el establecimiento se encuentra Registrado en Colombia no será necesario adjuntar este documento. Artículo 31 y 24, literal f.	Si	112-196	☐ Si ☐ No
Poder para gestionar el trámite, conferido a un abogado (si es el caso). Artículos 31 y 24, literal g.	Si	197-198	☐ Si ☐ No
Certificado de calidad (CVL o CPP) expedido por la autoridad sanitaria del país de origen del exportador, el cual debe cumplir con los requisitos exigidos en el Decreto 426 de 2009	Si	199-235	☐ Si ☐ No
Autorización expresa del fabricante y/o titular del producto al titular del Registro Sanitario para importar, comercializar y vender el producto, según sea el caso. Artículo 31, literal b.	Si	197-198	☐ Si ☐ No

Respetado usuario tenga en cuenta que:

• Los documentos públicos provenientes del exterior deben cumplir con lo establecido en el Código General del proceso, Artículo 251 (traducidos al español y, apostillados, para países que se encuentren en el convenio de la Haya o consularizados y legalizados, para los demás países) y tendrán la vigencia que el mismo documento especifique. En caso que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año a partir de la fecha de expedición del mismo.

• Previamente a la solicitud de un registro sanitario de medicamentos, debe verificar que el principio activo, la forma farmacéutica y la concentración estén aceptados en Colombia. Para esto, puede hacer la consulta en las NORMAS FARMACOLÓGICAS COLOMBIANAS o en las Actas de la Sala Especializada de Medicamentos y/o Sala Especializada de Moleculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora. De lo contrario, deberá solicitar la debida inclusión del medicamento mediante la Evaluación Farmacológica dispuesta en el Decreto 677 de 1995, Artículo 27 y haber obtenido el correspondiente acto administrativo (Resolución de aprobación de la evaluación farmacológica)

• Tenga en cuenta que para la concesión o Renovación de un Registro Sanitario de Medicamento, el (los) fabricante (s) debe(n) contar con Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes que faculten la elaboración del mismo, en las condiciones que éste requiera (Por ejemplo: Áreas especiales). Adicionalmente, debe cumplir con lo establecido por el Decreto 549 de 2001 y el Decreto 162 de 2004.

FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO: _____

NOMBRE LEGIBLE DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO: CLAUDIA YANETH HENAO ECHEVARRIA

VoBo. Legal: _____ **Código:** _____ **Fecha:** _____

VoBo. Técnico: _____ **Código:** _____ **Fecha:** _____

Notas de la radicación:

Espacio para ser diligenciado exclusivamente por Invima

Ciudad y Fecha de presentación: Agosto 6 de 2019

Espacio para adhesivo de radicado **Invima**

AUTORIZO AL INVIMA A REALIZAR LA NOTIFICACIÓN DE MANERA ELECTRÓNICA DE ACUERDO CON LOS ARTÍCULOS 54 Y 56 DE LA LEY 1437 DE 2011 AL CORREO ELECTRÓNICO SUMINISTRADO EN ESTE FORMULARIO (Ver condiciones)

( ) Si **Correo electrónico de notificación:**_____

1. INFORMACIÓN GENERAL:

Expediente: 19901625

Información de la transacción bancaria			
Nombre del solicitante	AL PHARMA SA		
Dirección	AV CALLE 116 No 70C-12	Nit.	830017238-1
Correo electrónico	claudia.henao@alpharmasa.com	Teléfono	6431177
No. de consignación	475356602	Código de tarifa	10024
Valor	15.565.545	Folio (consignación)	31

Información del solicitante del trámite				
Nombre del solicitante	Claudia Yaneth Henao			
Tipo de solicitante	Apoderado		Tarjeta profesional No.	N.A
C.C. ó C.E No.	C.C. 43.737.933		Dirección de Notificación	Avenida Calle 116 No. 70 C 12
Teléfono	6431177		Correo electrónico	claudia.henao@alpharmasa.com
Cuenta con poder para gestionar el trámite	Si X	No	Folio (poder)	197-198

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

2. SOLICITUD

Información presentada:

- Estudio in vivo [x] - Estudio in vitro [ ]
- Estudio in vivo / in vitro [ ]

Solicitud: _____

Nota: Lea detenidamente la Guía para el diligenciamiento del formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) ASS-RSA-GU052

3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS

Etapa clínica			
Etapa tercerizada	Si [ ]	No [ ]	
Nombre	*Dr. Sonja Böhm*		
Razón social	Early Phase Clinical Unit - PAREXEL	Rut	
Ciudad	Berlín	Dirección	Klinikum Westend, Haus 31 Spandauer Damm 130 14050 Berlin, Germany
Correo electrónico	Ken.Swart@parexel.com	Teléfono	Tel.: +49 30 30 685 0
Responsable etapa clínica	Ms. Rüdiger Kornberger		
Representante legal			

Etapa analítica			
Etapa tercerizada	Si [ ]	No [ ]	
Nombre	Dr. Frank Fliegert		
Razón social	Early Phase Clinical Unit - PAREXEL	Rut	
Ciudad	Berlín	Dirección	Klinikum Westend, Haus 31 Spandauer Damm 130 14050 Berlin, Germany
Correo electrónico	Ken.Swart@parexel.com	Teléfono	Tel.: +49 30 30 685 0
Responsable etapa analítica	Ms. Rüdiger Kornberger		
Representante legal			

Etapa estadística (está ligada a la etapa clínica)			
Nombre			
Razón social	Medac GmbH	Rut	
Ciudad	Wedel	Dirección	*Theaterstrabe 6 228800*

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

Correo electrónico	*Drugsafety@medac.de*	Teléfono	+49 (0)4103 8006 438
Responsable etapa estadística	*Dr. Barbara Jogereit,*		
Representante legal			

Nota: Adjuntar contratos, convenios y autorizaciones correspondientes con terceros autorizados.

4. INFORMACIÓN SOBRE LOS PRODUCTOS A ESTUDIAR:

4.1. Producto en estudio (producto test):
Solubilidad del fármaco objeto de estudio: Soluble en agua, y disolventes acuosos tamponados. La hidroxiurea es prácticamente insoluble en etanol (96%)
Presenta polimorfismo?: La literatura muestra que la hidroxicarbamida presenta polimorfos
Es higroscópico?: NO.
PKa del fármaco: 10.14 (Source: ChemAxon)
Farmacocinética (ADME) del fármaco objeto de estudio: **Propiedades farmacocinéticas.** La hidroxiurea bloquea el sistema de la ribonucleótido reductasa dando como resultado la inhibición de la síntesis de ADN. Sin embargo, el mecanismo exacto de acción de la hidroxiurea es desconocido. Hasta el 60% de una dosis oral sufre conversión a través de vías metabólicas que no están completamente caracterizadas. Una vía es probablemente el metabolismo hepático saturable y una vía menor de degradación por ureasa que se encuentra en las bacterias intestinales. La hidroxiurea se elimina parcialmente por excreción renal. La contribución de esta vía de eliminación a la eliminación total de la hidroxiurea no está clara, ya que las fracciones de la dosis dada recuperada en la orina oscilaron entre el 9 y el 95% . No hay datos sobre el efecto de los alimentos en la absorción de hidroxiurea. La hidroxiurea se distribuye por todo el cuerpo con un volumen estimado de distribución que se aproxima al agua corporal total. La hidroxiurea se concentra en leucocitos y eritrocitos y es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica . Rodriguez et al. informó una media de vida media terminal armónica para la hidroxiurea administrada por vía oral de 3.32 horas. **Farmacocinética y medidas de seguridad evaluadas:** Las mediciones farmacocinéticas evaluadas se basaron en los parámetros derivados de la Concentración plasmática versus datos de tiempo de sujetos individuales. El tiempo de toma de muestras de sangre. La seguridad de los sujetos se evaluó de la siguiente manera: La presión arterial, la frecuencia del pulso y la temperatura corporal oral se midieron en el momento del registro, Pre dosis (0.00 h) y post dosis a 4.00, 12.00, 24.00 horas después de la administración del medicamento. Para la seguridad de los sujetos, investigaciones de hematología y bioquímica realizadas en los exámenes de detección se repitieron 3 dias después de la última administración. El análisis de orina se realizó en el momento de la selección y el primer dia de prueba. El monitoreo de eventos adversos, el examen de signos vitales y el historial de medicamentos concomitantes fueron tomado. El monitoreo de eventos adversos se realizó durante el estudio y las reacciones adversas ocurridas durante el curso del estudio fueron tratados adecuadamente. Muestra para la seguridad posterior al estudio. Las pruebas de laboratorio se recolectaron para todos los sujetos mediante la extracción de aproximadamente 10ml de sangre para pruebas de hematología y bioquímica.
Nombre comercial del producto en estudio: **Hydroxyurea**

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

Composición cuali-cuantitativa (*especificando la función en la fórmula):*

Names of ingredients	Quantity per caps.	Function	Reference to standards
Active ingredient			
1. Hydroxyurea	500 mg	active ingredient	PhEur
Other ingredients			
2. Lactose monohydrate	25 mg	diluent	PhEur
3. Calcium citrate	25 mg	buffer	USP
4. Disodium citrate	50 mg	buffer	BP
5. Magnesium stearate	6 mg	lubricant	PhEur
Containing capsules			
6. Gelatine	98 mg	capsule shell constituent	PhEur
8. Titanium dioxide (E171)	2.0 mg	capsule colouring	PhEur

Forma farmacéutica: Capsulas Duras de Gelatina

Vía de administración: Oral

Dosificación (*indique la fuente bibliográfica que soporta la dosificación propuesta o el número del acta en donde fue autorizada*):

4.2 Posología y forma de administración.
Posología
La terapia solo debe ser realizada por un médico con experiencia en oncología o hematología. Los médicos deben consultar los protocolos publicados para la dosificación de hidroxiurea y otros agentes quimioterapéuticos, y su método y secuencia de administración.
La dosis de hidroxiurea debe ser individual y debe basarse en el peso actual, a menos que el paciente sea obeso o tenga retención de líquidos. En este último caso, la dosis debe basarse en el peso corporal ideal.
En CML, la hidroxicarbamida generalmente se administra a una dosis inicial de 20-30 mg / kg al día, dependiendo del recuento de glóbulos blancos. La dosis se reduce en un 50% (20 mg / kg al día) cuando el recuento de glóbulos blancos ha disminuido
por debajo de 20 x 109 / l. La dosis se ajusta individualmente para mantener el recuento de glóbulos blancos en

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

5 - 10 x 109 / l.
La dosis de hidroxicarbamida debe reducirse si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 5 x 109 / l, y aumentar si se observan recuentos de glóbulos blancos> 10 x 109 / l.
Si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 2,5 x 109 / l, o el recuento de plaquetas por debajo de 100 x 109 / l, la terapia debe interrumpirse hasta que los recuentos aumenten significativamente hacia lo normal.
Un período de prueba adecuado para determinar el efecto antineoplásico de Hydroxyurea medac es de seis semanas.
La terapia debe interrumpirse indefinidamente si hay un progreso significativo de la enfermedad. Si hay una respuesta clínica significativa, la terapia puede continuarse indefinidamente.
En la trombocitemia esencial, la hidroxicarbamida generalmente se administra a dosis iniciales de 15 mg / kg / día con ajuste de dosis para mantener un recuento de plaquetas por debajo de 600 x 109 / l sin disminuir el recuento de glóbulos blancos por debajo de 4 x 109 / l.
En la policitemia vera, la hidroxicarbamida debe iniciarse en una dosis de 15 a 20 mg / kg / día. La dosis de hidroxicarbamida debe ajustarse individualmente para mantener el hematocrito por debajo del 45% y el recuento de plaquetas por debajo de 400 x 109 / l. En la mayoría de los pacientes, esto se puede lograr con hidroxicarbamida administrada de forma continua en dosis diarias promedio de 500 a 1,000 mg.
Si el recuento de hematocrito y plaquetas puede controlarse suficientemente, la terapia puede continuar indefinidamente.
Para el tratamiento de tumores sólidos, la dosis recomendada de hidroxiurea para adultos es de 80 mg / kg, administrada como una dosis cada tres días. Alternativamente, se puede administrar una dosis de 20-30 mg / kg al día.
Para el tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello, en combinación con radiación, la dosis recomendada de hidroxiurea para adultos es de 80 mg / kg, administrada como una dosis cada tres días.
La administración de hidroxiurea debe iniciarse al menos 7 días antes del inicio de la irradiación y debe continuarse durante y después de la irradiación.
La irradiación debe administrarse a la dosis máxima que se considere apropiada. El ajuste de la dosis de irradiación generalmente no es necesario durante la terapia de combinación.
Población pediátrica
Debido a la rareza de estas afecciones en los niños, no se han establecido regímenes de dosis.
Mayor
Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxicarbamida y pueden requerir un régimen de dosis más bajo.
Deterioro de la función renal y / o hepática.
No hay datos disponibles. La recomendación de dosis no se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal y / o función hepática.
Información tomada de spc (CO) Hydroxcarbamide medac 500 mg capsule, hard, 100 capsules

Presentaciones comerciales:
CAJA POR 100CAPSULAS [10BLISTERS PVC - CADA UNO X 10 CAPSULAS]

Tamaño y número del lote evaluado:
Tamaño de lote:
Número de lote: C177140 y G177157

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

450,000 capsules

Hydroxyurea	225.00 kg
Calcium citrate	11.25 kg
Disodium hydrogen citrate	22.50 kg
Lactose monohydrate	11.25 kg
Magnesium stearate	2.70 kg
Gelatine capsule size n.O	450,000

Tamaño y número del lote industrial:

max. batch size

890,000 capsules

Hydroxyurea	445.00 kg
Calcium citrate	22.25 kg
Disodium hydrogen citrate	44.50 kg
Lactose monohydrate	22.25 kg
Magnesium stearate	5.34 kg
Gelatine capsule size n.O	890,000

Fecha de fabricación: *Mar 2017 y Ago 2017*

Fecha de expiración: *Mar 2021 y Ago 2021*

Potencia/valoración/assay: *Not less than 95% and not more than 105% of the labeled amount of Hydroxyurea*

Folio en el que se adjunta las especificaciones de calidad del producto terminado o certificado de análisis para el lote evaluado: 287-291

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

Número de registro sanitario (si aplica) y modalidad:
Número de registro sanitario: 2009M-013160-R1
Modalidad: Importar y vender

Titular (*Ciudad, Dirección, Teléfono, Correo electrónico*):
MEDAC GmbH
WEDEL/ ALEMANIA
Theaterstrabe 6 228800
Teléfono: +49 (0)4103 8006-535
K.Nordsieck@medac.de

Fabricante *(Ciudad/país, Dirección)*
Haupt Pharma Amareg GmbH
Regensburg/ Alemania
Donaustaufer StraBe 378 D - 93055

Certificado de BPM No. DE_BY 05_GMP 2018_0055 Expedido por: Gobierno de la Alta Franconia
Folio: 34-42

Importador *(Ciudad, Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico):*
AL PHARMA S.A
BOGOTÁ / COLOMBIA
AVENIDA CALLE 116 NO. 70 C 12
Teléfono: 6431177
CLAUDIA.HENAO@ALPHARMASA.COM

Países en los cuales se encuentra comercializado: Armenia, Austria, Colombia, Dinamarca, Egipto, Finlandia, Alemania, Grecia, Islandia, Indonesia, Iran, Jamaica, Kazajstán, Macedonia, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rusia, Suecia, República Árabe Siria, Turkmenistán, Ucrania y Reino Unido.

¿Tiene conceptos previos emitidos por la sala? Enuncie acta, numeral y fecha:
Acta No.27 del 01-04-2015 Numeral 3.3.5

USO EXCLUSIVO INVIMA

4.2. Producto de referencia / comparador

Nombre comercial: Litalir (que contiene 500 mg de Hidroxiurea)

Principio activo y concentración:
HIDROXICARBAMIDA. 500 mg

Forma farmacéutica:
CAPSULA DURA DE GELATINA

Número de lote del producto de referencia:
7D04902

Potencia/valoración/assay:
NA

Fecha de expiración:
Febrero 2019

Fabricante (*País, ciudad, dirección*):
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Alemania/ Munich

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

Sapporobogen 6-8 80809
Importador (si aplica): *(Ciudad, Dirección, Teléfono):* BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A. Cali/ Colombia AVENIDA 5 A N No. 26N-80 (+57) 2 6675014 (+57) 2 6875000
USO EXCLUSIVO INVIMA

5. INFORMACIÓN ESTUDIO IN VIVO

5.1. INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
Título del estudio:	Un ensayo aleatorizado, de 4 períodos, 3 tratamientos, dosis única, cruzado para determinar la bioequivalencia de Hydroxyurea medac 500 mg Cápsulas de 2 productos de prueba y producto de referencia Litalir® en sujetos sanos
Código y fecha del estudio:	Número de estudio: 2017-002150-36 Fechas de estudio: Fecha de inicio del estudio: 17-11-17 Finalización del estudio (parte clínica) 26-01-18 Fase bioanalítica: Análisis de muestras Fecha de inicio: 15-02-18 Fecha de finalización: 05-04-18
Acta de aprobación / resolución de aprobación del protocolo de investigación (si aplica)	N.A
Patrocinador	Medac GmbH Theaterstr, 6 D-22880, Wedel- Alemania Telefono: +49 (0)4103 8006-0
Duración del estudio *(fecha de inicio y finalización del estudio):*	Fechas de estudio: Fecha de inicio del estudio: 17-11-17 Finalización del estudio (parte clínica) 26-01-18 Fase bioanalítica: Análisis de muestras Fecha de inicio: 15-02-18 Fecha de finalización: 05-04-18
Comité de ética que evaluó el estudio	Nombre: Comité de Ética del Land de Berlín Folio Carta de aprobación: 899-904
Resumen	Este fue un ensayo en Fase 1 aleatorizado, abierto, de 4 períodos, 3 tratamientos, parcialmente replicado, cruzado, de centro único, de dosis única para investigar la bioequivalencia de diferentes productos de hidroxiurea en hombres y mujeres sanos. factible) sujetos asiáticos en condiciones de ayuno.

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

	La hidroxiurea se administró por vía oral con aproximadamente 240 ml de agua en condiciones de ayuno. Los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas antes de la administración y hasta 4 horas después de la administración, es decir, sin desayuno en los días de administración. En todos los días de dosificación, los sujetos tuvieron el mismo almuerzo y no se permitió la ingesta de líquidos dentro de las 2 horas anteriores y posteriores a la dosificación, a excepción del agua para la dosificación.54 sujetos fueron considerados para la evaluación de seguridad. Sobre la base de la evaluación farmacocinética y de seguridad, se realizaron las siguientes conclusiones: Los productos de prueba Hydroxyurea medac 500 mg cápsula (producto estándar) y Hydroxyurea medac 500 mg cápsula (producto compatible con halal) mostraron una tasa y un grado de absorción equivalentes al producto de referencia Litalir 500 mg cápsulas, en sujetos sanos después de una dosis oral única en condiciones de ayuno. Las dosis únicas de Hydroxyurea medac 500 mg cápsula (producto estándar), Hydroxyurea medac 500 mg cápsula (producto compatible con halal) y Litalir 500 mg cápsulas fueron bien toleradas. Por lo tanto, se puede concluir que la Hidroxiurea cápsula dura de Medac GmbH., Alemania es bioequivalente con la referencia Litalir (que contiene 500 mg de hidroxicarbamida) de Bristol, en sujetos adultos, normales, sanos, en condiciones de ayuno.
Justificación	Diseño del estudio: Este fue un ensayo de fase 1 aleatorizado, abierto, de 4 períodos, 3 tratamientos, parcialmente replicado, cruzado, de centro único, de dosis única para investigar la bioequivalencia de diferentes productos de hidroxiurea en hombres y mujeres sanos. Sujetos blancos y (si es posible) asiáticos en condiciones de ayuno.. Duración del muestreo: La primera muestra se recogió a 0 (pre-dosis), 10, 20, 30 y 45 minutos y a 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 9, 12 y 16 horas después de la dosis. Tamaño de la muestra: 28 sujetos humanos
Objetivos	Objetivos principales: • Para demostrar la bioequivalencia de Hydroxyurea medac 500 mg cápsula (producto estándar) y Litalir® 500 mg cápsulas. • Para demostrar la bioequivalencia de la cápsula de 500 mg de Hydroxyurea medac (producto compatible con halal) y las cápsulas de Litalir 500 mg. Objetivo secundario: • Para investigar la seguridad y la tolerabilidad de la hidroxiurea, administrada como cápsula de 500 mg de Hydroxyurea medac (producto estándar), cápsula de 500 mg de Hydroxyurea medac (producto compatible con halal) y cápsulas de Litalir 500 mg. Objetivo exploratorio: • Para comparar los perfiles farmacocinéticos (PK) de hidroxiurea, administrados como cápsula de 500 mg de Hydroxyurea medac (producto estándar) y cápsula de 500 mg de Hydroxyurea medac

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

	(producto compatible con halal).
Metodología	Este fue un ensayo en Fase 1 aleatorizado, abierto, de 4 períodos, 3 tratamientos, parcialmente replicado, cruzado, de centro único, de dosis única para investigar la bioequivalencia de diferentes productos de hidroxiurea en hombres y mujeres sanos. factible) sujetos asiáticos en condiciones de ayuno. La hidroxiurea se administró por vía oral con aproximadamente 240 ml de agua en condiciones de ayuno. Los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas antes de la administración y hasta 4 horas después de la administración, es decir, sin desayuno en los días de administración. En todos los días de dosificación, los sujetos tuvieron el mismo almuerzo y no se permitió la ingesta de líquidos dentro de las 2 horas anteriores y posteriores a la dosificación, a excepción del agua para la dosificación. El fármaco fue administrado por personal capacitado del estudio bajo la supervisión del investigador. Se recogieron un total de 68 muestras de sangre 60 muestras de 6ml, 6 muestras de10.2ml y 2 muestras de 3ml para cada sujeto. La primera muestra se recogió a 0 (pre-dosis), 10, 20, 30 y 45 minutos y a 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 9, 12 y 16 horas después de la dosis. Durante el curso del estudio, la presión arterial, la frecuencia del pulso y la temperatura corporal oral se midieron en el momento del registro, la dosis previa (0,00 h) y la dosis posterior a 1,00, 3,00, 6,00, 8,00, 12,00, 24,00 horas después de la administración del fármaco. Se midieron los signos vitales previos a la dosis (presión arterial, índice de pulpa y temperatura corporal) en el día 1 en la dosis previa y 4, 8, 12 horas y 24 horas (día 2).
Matriz utilizada	sangre___ plasma__X_ suero__ orina ____saliva____ otra _NO__ cuál?_____
Uso de anticoagulante	Si __X__ No____ Heparina de Litio
Resultados	***Disposición y Demografía*** *Veintiocho sujetos fueron planeados para ser aleatorizados. En total, 31 sujetos fueron aleatorizados y 31 sujetos recibieron tratamiento de prueba: 28 sujetos recibieron T1; 30 sujetos recibieron T2; y 30 sujetos recibieron R. Veintiocho sujetos completaron el ensayo: se suspendieron 2 sujetos debido a desviaciones del protocolo y se retiró un sujeto. Los 3 sujetos que abandonaron el estudio se reemplazaron después del primer o segundo período y los sujetos de reemplazo recibieron el siguiente número ascendente de la lista de asignación al azar y la secuencia de tratamiento respectiva. La edad de los sujetos varió de 18 a 59 años, con una media (DE) de 49,6 (9,8) años. Treinta sujetos fueron blancos y 1 sujeto fue asiático. La mayoría de los sujetos (24 [77,4%]) eran hombres.* ***PK*** *Comparación de prueba de tratamiento 1 y referencia* *Análisis primario:* *La relación (T1 / R) de la media ajustada para la Cmax de la hidroxiurea fue del 95,30%; el 90% CI fue (87.81, 103.43). los las proporciones (T1 / R) de la media ajustada para AUC0-t y AUC∞,*

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

	pred de hidroxiurea fueron 99.81% y 99.94%, respectivamente; los 90% de los IC fueron (98.61, 101.03) y (98.66, 101.23), respectivamente. Estos análisis demuestran que T1 y R Los productos son bioequivalentes con respecto a la tasa y el grado de absorción de la hidroxiurea, de acuerdo con los criterios de la FDA BE. *Análisis secundario:* *La relación (T1 / R) de la media ajustada para la Cmax de la hidroxiurea fue del 94,92%; el 90% CI fue (87.38, 103.10). Las proporciones (T1 / R) de la media ajustada para AUC0-t y AUC∞, pred para hidroxiurea fueron 99.63% y 99.73%, respectivamente; los 90% de IC fueron (98.44, 100.85) y (98.46, 101.01), respectivamente. Estos análisis demuestran que los productos T1 y R son bioequivalentes con respecto a la tasa y el grado de absorción de la hidroxiurea, de acuerdo con los criterios de EMA BE.* ***Comparación de prueba de tratamiento 2 y referencia*** *Análisis primario:* *La relación (T2 / R) de la media ajustada para la Cmax de la hidroxiurea fue de 102.39%; el 90% CI fue (92.56, 113.27). Las relaciones (T2 / R) de la media ajustada para AUC0-t y AUC∞, pred de la hidroxiurea fueron 101.62% y 101.41%, respectivamente; los 90% de IC fueron (100.08, 103.19) y (100.00, 102.84), respectivamente. Estos análisis demuestran que los productos T2 y R son bioequivalentes con respecto a la velocidad y el grado de absorción de la hidroxiurea.* *Análisis secundario:* *La relación (T2 / R) de la media ajustada para la Cmax de la hidroxiurea fue de 101.39%; el 90% CI fue (91.61, 112.23). Las proporciones (T2 / R) de la media ajustada para AUC0-t y AUC∞, pred para la hidroxiurea fueron 101.67% y 101.43%, respectivamente; los 90% de IC fueron (100.13, 103.24) y (100.02, 102.86), respectivamente. Estos análisis demuestran que los productos T2 y R son bioequivalentes con respecto a la velocidad y el grado de absorción de la hidroxiurea.* ***Comparación del tratamiento de prueba 1 y el tratamiento de prueba 2*** *Análisis exploratorio* *Utilizando un modelo estadístico para evaluar los efectos fijos para la secuencia, el período, el tratamiento y los efectos aleatorios de los sujetos, la proporción (T1 / T2) de la media ajustada para la Cmax de la hidroxiurea fue del 107,30%; el 90% CI fue (94.42, 121.93). Las relaciones (T1 / T2) de la media ajustada para AUC0-t y AUC∞, pred de la hidroxiurea fueron 101.42% y 101.20%, respectivamente; los 90% de los IC fueron (99.62, 103.25) y (99.39, 103.04), respectivamente. Utilizando un modelo estadístico para evaluar los efectos fijos de secuencia, período, tratamiento y sujeto dentro de la secuencia, el la relación (T1 / T2) de la media ajustada para la Cmax de la hidroxiurea fue de 105.09%; el 90% CI fue (91.96, 120.10). los las proporciones (T1 / T2) de la media ajustada para AUC0-t y AUC∞, pred para la hidroxiurea fueron 101.43% y 101.22%, respectivamente; los 90% de los IC fueron (99.64, 103.26) y (99.41, 103.06),*

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

	respectivamente. ***Seguridad:*** *En total, se informaron 17 EA en 6 de 31 (19,4%) sujetos en el ensayo: 4 AA en 3 de 28 (10,7%) sujetos después de T1, 8 AA en 3 de 30 (10%) sujetos después de T2 y 5 AA en 4 de 30 (13.3%) sujetos después de la R.* *Los EA informados por el término preferido (clase de órganos del sistema) fueron: 7 cefalea (trastornos del sistema nervioso), 4 nasofaringitis (infecciones e infestaciones), 1 eritema (trastornos de la piel y tejido subcutáneo), 1 dolor orofaríngeo (trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos) , 1 fatiga (trastornos generales y afecciones en el lugar de administración), 1 náusea (trastornos gastrointestinales), 1 vómitos (trastornos gastrointestinales) y 1 dolor abdominal (trastornos gastrointestinales).* *Diez EA se consideraron posiblemente relacionados con el fármaco del ensayo, 4 no relacionados y 3 probablemente no relacionados.* *No hubo muertes ni AA graves en el ensayo y ningún AA llevó al retiro del sujeto del ensayo.* *No hubo parámetros anormales de laboratorio de seguridad, signos vitales o parámetros de electrocardiograma que se consideraron clínicamente significativos. Con la excepción de 1 sujeto con un resultado anormal para el sistema dermatológico durante el Período 4 (eritema abdominal leve), los resultados del examen físico fueron normales para todos los sujetos durante el ensayo.*

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

Conclusiones	**PK:** Los IC del 90% de la hidroxiurea media relativa Cmax, AUC0-t y AUC∞, predispuestos a la cápsula de 500 mg de Hydroxyurea medac (producto estándar) y las cápsulas de Litalir 500 mg están dentro del rango del 80.00% al 125.00%, lo que demuestra el BE 2 productos. Los IC del 90% de la media relativa de hidroxiurea Cmax, AUC0-t y AUC∞, antes de la cápsula de 500 mg de Hydroxyurea medac (producto compatible con halal) y las cápsulas de Litalir 500 mg están dentro del rango del 80.00% al 125.00%, lo que demuestra el BE de los 2 productos. Los productos de prueba Hydroxyurea medac 500 mg cápsula (producto estándar) y Hydroxyurea medac 500 mg cápsula (producto compatible con halal) mostraron una tasa y un grado de absorción equivalentes al producto de referencia Litalir 500 mg cápsulas, en sujetos sanos después de una dosis oral única. en condiciones de ayuno. Además, los perfiles PK de hidroxiurea, administrados como cápsula de 500 mg de hidroxiurea (producto estándar) y cápsula de 500 mg de hidroxiurea (producto compatible con halal) son comparables y los IC del 90% para las proporciones (T1 / T2) de la media ajustada para Cmax, AUC0-t y AUC∞, pred están dentro del rango de 80.00% a 125.00%. **Seguridad:** Las dosis únicas de Hydroxyurea medac 500 mg cápsula (producto estándar), Hydroxyurea medac 500 mg cápsula (producto compatible con halal) y Litalir 500 mg cápsulas fueron bien toleradas. Se informaron 17 EA para 6 sujetos y no hubo muertes, AA graves, AA que se retiraron u otros AA significativos. No se informaron valores anormales clínicamente significativos para la seguridad en el laboratorio, los signos vitales, el electrocardiograma o las mediciones de la exploración física.
Certificado de Buenas Prácticas de BE y BD para la etapa clínica	Folio: N.A
Certificado de Buenas Prácticas de BE y BD para la etapa analítica	Folio: 1392
Hoja de vida del investigador principal y secundarios	Folio: 977-981
Hoja de vida del responsable de la fase analítica	Folio: 977-981
Hoja de vida del responsable de la fase estadística:	Folio: 977-981
USO EXCLUSIVO INVIMA	

- *Esta información se incluye a manera de presentación de la información sin perjuicio de la necesidad de adjuntar los estudios completos.*
- *Cada estudio es válido solo para un fabricante y lugar de manufactura.*

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

5.2. ETAPA CLÍNICA	
5.2.1. Voluntarios	**Folio**
Número de participantes: 28	412
Datos antropométricos (Edad/talla/peso) Edad media: 18 y 60 años Altura media: No disponible IMC medio: 18,5 kg / m2 y 29,9 kg / m2	384
Lugar y forma de confinamiento de los voluntarios NO DISPONIBLE	
Pruebas de laboratorio y/o exámenes aplicados a los participantes antes del estudio: - Signos vitales: __x__ - Hematología: __x__ - Uroanálisis: __x__ - Química sanguínea: _x__ - Hepatitis B: _____ - VIH: __x__ - Cocaina, canabinoides: _____ - Test de embarazo: __x__ - ECG: __x__ - Otros: __x__ Cuáles?:__Prueba de FSH, coagulación, examen de drogas, alcohol y cotinina en orina._____	422
Pruebas de laboratorio y/o exámenes aplicados a los participantes después del estudio - Signos vitales: __x__ - Hematología: __x__ - Uroanálisis: __x__ - Química sanguínea: __x__ - Hepatitis B: _____ - VIH: _____ - Cocaina, canabinoides: _____ - Test de embarazo: _____ - ECG: __x__ - Otros: __x__ Cuales?:__Coagulación_____	422
Composición y contenido calórico de la comida	**No disponible**
Método de selección de los participantes	412
Restricciones y prohibiciones a los voluntarios (antes , durante y después del estudio)	384
No. de abandonos: 2 (dos)	386
No. de retiradas: 1 (uno)	386
5.2.2. Criterios de inclusión y exclusión	
Criterios de Inclusión: (Seleccione cuales fueron los criterios de inclusión para su estudio) - Voluntarios sanos: __x__ - Edad entre 18 y 60 años: _x__ - No fumadores desde por lo menos 3 meses antes: _x__ - Mujeres postmenopáusicas: _____	412-413

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

- Índice de masa corporal entre 18 y 30 Kg/m^2: x Los sujetos tenían que cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para ser considerados para la admisión a la ensayo clínico: 1. El sujeto proporcionó el consentimiento informado por escrito para participar en el ensayo antes de la selección. 2. Saludable, hombre o mujer, de 18 a 60 años de edad en el examen de detección. 3. Etnia blanca o asiática. 4. No fumador o fumador ligero (≤ 5 cigarrillos, o equivalente, por día). En este último caso, el sujeto tuvo que abstenerse de fumar durante al menos 3 días antes de cada registro y durante el período residencial. El sujeto tenía que tener una prueba de cotinina negativa en el check-in (Día -1). 5. Índice de masa corporal (IMC) ≥ 18.5 y ≤ 29.9 kg / m2 en la selección y en el check-in (día -1). 6. Desde el punto de vista del investigador, médicamente sano, sin historial médico clínicamente significativo y sin hallazgos anormales clínicamente significativos en el examen físico, perfiles de laboratorio, signos vitales o ECG. 7. Los sujetos femeninos debían tener un potencial no reproductivo, es decir, a) tenían que ser postmenopáusicas, definidas como ausencia de menstruación durante 12 meses sin una causa médica alternativa. Un nivel alto de hormona estimulante del folículo (FSH) en el rango posmenopáusico podría haberse utilizado para confirmar un estado postmenopáusico en mujeres que no utilizan terapia de reemplazo hormonal (la terapia de reemplazo hormonal tuvo que ser estable durante al menos 4 semanas antes de la primera dosis planificada) o b) estéril quirúrgicamente (histerectomía y / ooforectomía bilateral y / o salpingectomía bilateral al menos 6 semanas antes de la selección; en el caso de la ooforectomía sola, solo cuando el estado reproductivo se confirmó mediante la evaluación del nivel hormonal de seguimiento). 8. Los sujetos masculinos tuvieron que usar un condón sin espermicida o productos que contenían aceite (por ejemplo, lubricantes) durante la actividad sexual con parejas femeninas en edad fértil durante todo el ensayo hasta al menos 6 meses después de la última administración de IMP. Parejas sexuales femeninas de los sujetos masculinos deberían haber estado dispuestos a evitar el embarazo mediante el uso de un método anticonceptivo altamente eficaz (tasa de fracaso <1% por año cuando se usa de manera sistemática y correcta) comenzando al menos 4 semanas antes de la selección y continuando hasta al menos 6 meses después del último Administración de IMP. 9. Capaz de tragar las cápsulas. 10. El sujeto pudo y estuvo dispuesto a cumplir con los requisitos y restricciones enumerados en el ICD y en el CTP.	
Criterios de exclusión (Seleccione cuales fueron los criterios de exclusión para su estudio) - Enfermedad renal, cardíaca, inmunológica, dermatológica, endocrina, gastrointestinal, neurológica, psiquiátrica. x otro: _____ cuál? _____ - Alcoholismo: x - Abuso de drogas: x - Hipersensibilidad al principio activo: x - Historial de angioedema o anafilaxia: _____ - Embarazo o lactancia: x - VIH: x - Hepatitis B: x - Consumo de inductores o inhibidores del CYP (citocromo P450): _____	413-415

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

- Participación en un estudio clínico en los 6 meses anteriores: __x___
- Donación de sangre en los 30 días anteriores al estudio: x_____
- Otros: _x____ Cuáles?: _____

Los sujetos que cumplían alguno de los siguientes criterios de exclusión no se incluyeron en el ensayo clínico:

1. El sujeto estaba mental o legalmente incapacitado en el momento de la visita de selección o se esperaba que estuviera mental o legalmente incapacitado durante la realización del ensayo.
2. Antecedentes o presencia de una condición o enfermedad médica o psiquiátrica clínicamente significativa, infección aguda (p. Ej., Rinitis aguda, infección de la piel), en opinión del investigador.
3. Uso de vacunas vivas dentro de las 8 semanas antes de la primera dosis de IMP o el uso planificado de vacunas vivas durante el ensayo y dentro de los 6 meses posteriores a la última dosis.
4. Historial o evidencia clínica de cualquier enfermedad y / o existencia de cualquier condición quirúrgica o médica que pueda haber interferido con la absorción, distribución, metabolismo o excreción del tratamiento del ensayo o que haya planteado un riesgo adicional para el sujeto al participar en el mismo. , a juicio del investigador.
5. Historial o presencia de alcoholismo o abuso de drogas en los últimos 2 años antes de la primera dosis de IMP.
6. Historia o presencia de hipersensibilidad, reacción idiosincrásica o intolerancia a un IMP o sus excipientes (por ejemplo, problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa) o compuestos relacionados.
7. Sujetos femeninos que estaban embarazadas o amamantando.
8. Resultados positivos de la prueba de detección de cotinina, drogas o alcohol en la orina durante la selección o el registro (día -1, período 1).
9. Historial de consumo de alcohol> 168 g (machos) y> 84 g (hembras) de alcohol puro por semana (10 g de alcohol puro = 250 ml de cerveza [5%] o 35 ml de licores [35%] o 100 ml de vino [12%] dentro de los 3 meses anteriores a la primera admisión a la unidad clínica.
10. Resultados positivos de la serología de la hepatitis, excepto para sujetos vacunados o sujetos con hepatitis pasada pero resuelta, o anticuerpos contra el VIH tipo 1 y / o VIH tipo 2 en la selección.
11. Los hallazgos del ECG se consideraron anormales con relevancia clínica por parte del investigador en la selección.
12. Presión arterial sistólica (PAS) <90 o> 140 mmHg; presión arterial diastólica (PAD) <50 o> 90 mmHg; frecuencia del pulso <50 o> 90 latidos por minuto (lpm) en la prueba de detección.
13. Recuento de glóbulos blancos (glóbulos blancos), hematocrito, recuento de glóbulos rojos o recuento de plaquetas por debajo del límite inferior de lo normal en la selección o el registro (día -1, período 1).
14. Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)> 1.5 × límite superior de lo normal (ULN).
15. La bilirrubina> 1.5 x ULN (bilirrubina aislada> 1.5 x ULN fue aceptable si la bilirrubina se fraccionó y la bilirrubina directa <35%).
16. Antecedentes actuales o crónicos de enfermedad hepática o anomalías hepáticas o biliares conocidas (con excepción de los cálculos biliares asintomáticos).
17. Aclaramiento de creatinina <80 ml / min (calculado mediante la fórmula de Cockcroft Gault) en la selección.
18. No se puede abstener o anticipar el uso de cualquier medicamento, incluidos los medicamentos con receta y sin receta, los remedios a base de hierbas o los suplementos

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

vitamínicos a partir de los 14 días anteriores a la primera dosis de IMP y durante todo el ensayo. Se permitió la terapia de reemplazo hormonal. Se permitió el uso de paracetamol (hasta 2 g por un período de 24 horas) dentro de los 14 días anteriores a la primera dosis, por ejemplo, para el tratamiento de la cefalea en ese período hasta la EoT. 19. Había estado en una dieta incompatible con la dieta de prueba, según la opinión del investigador, dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis de IMP, y no estaba dispuesta a cumplir con las restricciones dietéticas durante todo el ensayo. 20. Se había sometido o estaba programado someterse a una cirugía mayor dentro de los 60 días anteriores a la primera dosis de IMP y durante todo el ensayo (se permitió la apendicectomía y la herniotomía, no se permitió la colecistectomía). 21. Donación de sangre dentro de los 90 días o donación de plasma dentro de las 2 semanas anteriores a la primera dosis de IMP. 22. Donación de médula ósea en los últimos 6 meses antes de la primera dosis de IMP. 23. Participación en otro ensayo clínico dentro de los 30 días o 5 vidas medias, lo que sea más prolongado, antes de la asignación al azar. 24. El sujeto era un empleado del Patrocinador o la Organización de Investigación Clínica, con participación directa en el ensayo propuesto u otros ensayos bajo la dirección de ese Investigador o sitio del ensayo, así como miembros de la familia de los empleados o el Investigador. 25. El sujeto era un sujeto vulnerable (por ejemplo, sujeto mantenido en detención).	
5.2.3. Administración de los productos en estudio	
La hidroxiurea se administró por vía oral con aproximadamente 240 ml de agua en condiciones de ayuno. Los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas antes de la administración y hasta 4 horas después de la administración, es decir, sin desayuno en los días de administración. En todos los días de dosificación, los sujetos tuvieron el mismo almuerzo y no se permitió la ingesta de líquidos dentro de las 2 horas anteriores y posteriores a la dosificación, excepto el agua para la dosificación.	418
Dosis: 500 mg Capsulas	418
Programa de horario de administración de los productos y la alimentación: Los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas antes de la administración y hasta 4 horas después de la administración, es decir, sin desayuno en los días de administración. En todos los días de dosificación, los sujetos tuvieron el mismo almuerzo y no se permitió la ingesta de líquidos dentro de las 2 horas anteriores y posteriores a la dosificación, excepto el agua para la dosificación.	418
5.2.4. Diseño del estudio	
Diseño del estudio clínico: Cruzado (2x2)__X___ paralelo: ____ Semireplicado: ____ Replicado: ____ Dosis única:_____X_____ Dosis múltiple:_____ Secuencia:_____ Periodos:_____X_____ Otro?: _____ Cuál?: _____ Diseño del estudio clínico:	382

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

Un ensayo aleatorizado, de 4 períodos, 3 tratamientos, dosis única, cruzado	
Criterios para seleccionar el tamaño muestral La potencia total deseada debía ser de aproximadamente el 90%, lo que conduce a una potencia por comparación de aproximadamente el 94%. La variabilidad intraindividual de los puntos finales primarios se obtuvo de estudios previos de medac BE de hidroxiurea. Para Cmax, el coeficiente de variación geométrico (gCV) se estimó en ser de aproximadamente 20-21%, mientras que para el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC), el gCV fue sustancialmente menor (14%). Por lo tanto, el tamaño de la muestra para este ensayo se determinó en función de la variabilidad de la Cmáx. Usando una relación T / R de 1.05 y ambas suposiciones para el gCV (para verificar la sensibilidad del cálculo) y 2 casos para el número de sujetos, el poder de rechazar la hipótesis nula (de bio-desigualdad para Cmax en el 5 % level) .El cálculo se realizó utilizando SAS 9.4, PROC POWER PairedMeans test = Equiv_Mult. Un tamaño de muestra de 24 sujetos en el diseño cruzado 4x3 conduce a una potencia del 94,9% por comparación y, por lo tanto, del 90,1% de potencia total. Para tener en cuenta los posibles abandonos, se asignaron al azar 28 sujetos. Por lo tanto, cada 7 sujetos debían asignarse aleatoriamente a las 4 secuencias de tratamiento	435-436
Método de asignación al tratamiento (aleatorización) Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una base 1: 1: 1: 1 a 1	383
Nivel y método de enmascaramiento Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una base 1: 1: 1: 1 a 1 de las siguientes secuencias de tratamiento (se administró R en 2 periodos): • Secuencia a: R – T1 – R – T2 • Secuencia b: T1 – R – T2 – R • Secuencia c: R – T2 – R – T1 • Secuencia d: T2 – R – T1 – R	383
Tiempo de lavado: 3 a 7 días Hubo un período de lavado mínimo de 3 días hasta un máximo de 7 días entre cada administración de dosis.	857
Tiempo de vida media: menos de 3,5 horas Fuente: Clinical Trial Report MC-HC.3/PK	879
Parámetros farmacocinéticos a evaluar:	879-880

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

Cmax: _____X_____ Tmax: _____X_____ ABC 0-t: ____X_____ ABC 0-infinito: ____X____ Ke: _____ T1/2: _____X_____ Otros: ____ Cuál?: _____	
5.2.5. Muestras biológicas	
Identificación Las muestras de sangre se recolectaron etiquetados con la siguiente información mínima: número de ensayo, número de sujeto, número de asignación al azar, día de tratamiento, período de ensayo, número de alícuotas, tipo de muestra (PK) y punto de tiempo de muestreo programado.	903
Muestreo (metodología de recogida de muestras) Las muestras de sangre se recogieron a través de una cánula intravenosa colocada periféricamente o por venopunción directa en una vena adecuada del antebrazo.	903
Manejo de muestras Después de la extracción de sangre, las muestras se enfriaron en un baño de hielo y se centrifugaron (a aproximadamente 1500 g durante 10 minutos) bajo refrigeración a una temperatura de aproximadamente 4 ° C lo antes posible. Las muestras de plasma se dividieron en 2 partes alícuotas (volumen mínimo de muestra alícuota 1: 1.5 ml [PK de hidroxiurea]; parte alícuota 2: volumen restante [copia de seguridad de PK]) y se almacenaron tan pronto como sea posible en tubos correctamente marcados en una posición vertical en - 80 ± 15 ° C, hasta que se realice el ensayo.	903
Cronograma de extracciones y/o recolección A cada persona se le tomaron 68 muestras de sangre: 60 muestras para evidenciar la farmacocinética del fármaco, 6 muestras para hematología y química clínica y 2 muestras para coagulación. La primera muestra se recogió a 0 (pre-dosis), 10, 20, 30 y 45 minutos y a 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 9, 12 y 16 horas después de la dosis.	422
Volumen de cada muestra: ___6ml para farmacocinética, 10.2 para hematología y química clínica y 3 ml para coagulación____	904
Volumen total a extraer: ___427.2ml_____	904
Dispositivos y materiales a utilizar en la toma de las muestras, su manipulación y su almacenamiento Las muestras de sangre se recogieron a través de una cánula intravenosa colocada periféricamente o por venopunción directa en una vena adecuada del antebrazo.	903

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

Después de la extracción de sangre, las muestras se enfriaron en un baño de hielo y se centrifugaron (a aproximadamente 1500 g durante 10 minutos) bajo refrigeración a una temperatura de aproximadamente 4 ° C lo antes posible. Las muestras de plasma se dividieron en 2 partes alícuotas (volumen mínimo de muestra alícuota 1: 1.5 ml [PK de hidroxiurea]; parte alícuota 2: volumen restante [copia de seguridad de PK]) y se almacenaron tan pronto como sea posible en tubos correctamente marcados en posición vertical en - 80 ± 15 ° C.	
Preparación de la muestra Todas las muestras de sangre recolectadas se tomaron para centrifugación en una centrífuga refrigerada a 4 ° C durante 10 minutos, para separar el plasma. El plasma resultante de cada muestra de sangre se dividió en dos alícuotas y se almacenó en tubos de polipropileno precargados adecuadamente	903
Condiciones de conservación A -80 ° C ± 15 ° C o más frío	903
Procedimientos operativos para el almacenamiento y transporte de las muestras	1397
5.2.6. Requerimientos éticos	
Carta de acogimiento a la normatividad legal vigente, conocimiento de la declaración de Helsinki y compromiso del desarrollo de la investigación, firmada por los investigadores	**No disponible**
Carta de aprobación del protocolo y del consentimiento informado por parte del comité de ética (nombres y firmas de los participantes a la reunión, fecha de la reunión, vigencia de la autorización)	951-976
Formato de consentimiento informado	975
Póliza de aseguramiento de los participantes	922
5.2.7. Monitorización (visitas de auditoría realizadas por el patrocinador y sus hallazgos)	3090-3466
5.2.8. Reacciones adversas y procedimientos de urgencia En total, se informaron 17 EA en 6 de 31 (19,4%) sujetos en el ensayo. Diez AE posiblemente relacionados informados por PT (SOC) consistieron en 3 cefaleas (trastornos del sistema nervioso) en 2 sujetos en T1; 2 cefalea (trastornos del sistema nervioso), 1 fatiga (trastornos generales y afecciones en el lugar de administración), 1 náusea (trastornos gastrointestinales) y 1 vómito (trastornos gastrointestinales) en 1 sujeto en T2; y 2 cefaleas (trastornos del sistema nervioso) en 1 sujeto en R. • No se informaron eventos adversos en el brazo de prueba. • Se resolvieron todos los eventos adversos informados en el estudio. • No se observaron eventos adversos graves en el estudio. Los eventos adversos observados en este estudio estuvieron en línea con el perfil de	1887-1911

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

seguridad conocido del producto y fueron de gravedad leve. No se observaron problemas de seguridad importantes durante este estudio con la formulación de prueba o referencia.	
5.2.9. Cronograma de estudio <u>Fase Clínica:</u> Fechas de estudio: Fecha de inicio del estudio: 17-11-17 Finalización del estudio (parte clínica) 26-01-18 <u>Fase bioanalítica:</u> Análisis de muestras Fecha de inicio: 15-02-18 Fecha de finalización: 05-04-18	379
5.2.10. Provisión, almacenamiento y registro de los productos a emplear: Producto de prueba: Hydroxyurea 500mg cápsula dura Fabricado por: Reliance Life Sciences Pvt. Ltd., India Modo de administración: oral. Lote no .: C177140 y G177157 Fecha de fabricación: Mar 2017, Ago 2017 Fecha de expiración: Mar 2021, Ago 2021 Producto de referencia: Litalir (que contiene 500 mg de lenalidomida) cápsulas duras Fabricado por: Bristol Myers Squibb Modo de administración: oral. Lote no .: 7D04902 Fecha de expiración: febrero de 2019 Los productos en investigación se almacenaron de forma apropiada teniendo en cuenta los datos de estabilidad disponibles para el fármaco.	419
5.2.11. Enmiendas al protocolo: Si:___ No: __X___ Cual: _____	**N.A**
5.2.12. Compromiso de confidencialidad	No disponible
USO EXCLUSIVO INVIMA	

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

5.3. ETAPA ANALÍTICA:	**Folio**
Analito (principio activo y/o metabolitos): Hidroxiurea	1803
Matriz: Human Plasma	1803
Metodología analítica empleada: LC-MS/MS	1803
Criterios para reanálisis, reinyección y reintegración de las muestras	1808
Reanálisis Si: X No: ___ Justificación: ___ Según PXL235586	1476
Reinyecciones: Si: ___ No: X Justificación:	**N/A**
Reintegraciones: Si: ___ No: X Justificación: N/A	**N/A**
Código del protocolo de validación: ATL-17-1818	1798
Estándar primario (lote, potencia, fecha de expiración): Hydroxyurea	1803
Estándar interno (lote, potencia, fecha de expiración): Hydroxyurea-13C, 15N2	1803
Límite menor de cuantificación (LLOQ)* ATL-17-1818	1805
Selectividad* ATL-17-1818	1805
Curva de calibración * ATL-17-1818	1806
Precisión* ATL-17-1818	1806-1807
Efecto matriz* ATL-17-1818	1807
Contaminación por arrastre (Carry-over)* ATL-17-1818	1807-1808
Estabilidad* Estabilidad de la solución stock y las soluciones de trabajo: ATL-17-1818 Estabilidad del analito en la matriz en ciclos de congelamiento y descongelamiento y condiciones de trabajo: ATL-17-1818 Estabilidad a corto plazo: ATL-17-1818 Estabilidad a largo plazo: ATL-17-1818	1808-1809
Allegar el 20% de cromatogramas, espectros, reporte de espectrometría de masas, otros	1497-1796
USO EXCLUSIVO INVIMA	

*Se deben reportar los resultados obtenidos para cada individuo en una tabla y en un archivo de Excel (el archivo Excel debe contener los datos primario y los resultados)

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

5.4. ETAPA ESTADÍSTICA (está ligada a la fase clínica):	**Folio**
Análisis estadístico	990-1060
Programa estadístico empleado: Analysis Software (SAS®) Version 9.3	910
Procedimiento para el tratamiento de los datos: Procedimientos cruzados de 2 vías utilizados según la guía de EE. UU. FDA BA	443
* Se deben reportar los resultados obtenidos para cada individuo en una tabla y en un archivo de Excel que contenga la siguiente información: -Unidad de medida / concentración p.e mg/mL -Concentración en cada tiempo -Secuencia -Producto administrado (test o referencia) -Concentración máxima (Cmax): _____ -Tiempo para alcanzar la Cmax(Tmax): _____ -Constante de eliminación (Ke):_____ -Tiempo de vida media (T1/2) 0: _____ -Área bajo la curva entre 0 y T (AUC 0-T): _____ - Área bajo la curva entre 0 e infinito (AUC 0-∞): _____	502-514
Discusión: Según el requisito de BE de la guía de la FDA, tanto el 90% CI como la relación media están convergiendo a 80-125%	861
Conclusiones: Basado en la discusión anterior, el estudio ha cumplido con los criterios de bioequivalencia	1411
Bibliografía: Clinical Trial Report MC-HC.3/PK	990-1060
Allegar el 20% de cromatogramas, espectros, reporte de espectrometría de masas, otros	1497-1796
USO EXCLUSIVO INVIMA	

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

6. ESTUDIOS IN VITRO

Perfiles de disolución comparativos

Parámetro	Folio
Perfiles de disolución *(condiciones, metodología analítica empleada en la cuantificación a pH 1.2, 4,5 y 6,8, medios, aparato utilizado, entre otros)*	
Número de muestras: _____	
Selectividad*	
Linealidad/rango*	
Límite de cuantificación*	
Exactitud*	
Precisión*	
Efecto del filtro*	
Estabilidad*	
Resultados (en una tabla y un gráfico reportar el porcentaje de disolución para cada tiempo de muestreo para el producto en evaluación y para el de referencia).	
Análisis estadístico:	
Conclusiones:	
Referencias bibliográficas:	
USO EXCLUSIVO INVIMA	

*Todos estos parámetros se deben reportar en un archivo Excel tanto los datos primarios como los resultados

Nota: La información debe estar diligenciado en su totalidad y preferiblemente en el orden establecido en este formato.

_____
Nombre y firma del patrocinador

_____
Nombre y firma del investigador principal

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

USO EXCLUSIVO INVIMA

7. OBSERVACIONES:

Preconcepto: Pre evaluado por: Fecha:

8. CONCEPTO FINAL:

Aprobar ☐ Negar ☐ Requerir ☐

Concepto:

Acta: ____ Año: _____ Numeral: ____

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

Respetado Usuario:

La Notificación es el medio a través del cual se ponen en conocimiento del interesado los actos de carácter particular. Tiene como finalidad garantizar el conocimiento de las actuaciones administrativas y de su desarrollo de tal forma que se garanticen los principios de publicidad y contradicción

La ley 1437 de 2011 "Por la cual se expide el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo", en su artículo 56 señala que las autoridades podrán notificar sus actos a través de medios electrónicos, siempre que el administrado haya aceptado este medio de notificación, agregando, que la notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado acceda al acto administrativo, fecha y hora que deberá certificar la administración.

Por otra parte, a través del Decreto 2693 de 2012 "Por el cual se establecen los lineamientos generales de la estrategia de Gobierno en línea de la República de Colombia, se reglamentan parcialmente las Leyes 1341 de 2009 y 1450 de 2011, y se dictan otras disposiciones" se busca el máximo aprovechamiento de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, con el fin de contribuir con la construcción de un Estado más eficiente, más transparente y participativo y que preste mejores servicios con la colaboración de toda la sociedad.

Con el propósito de efectivizar este mandato legal y dar cumplimiento a las normativas señaladas, el Invima viene implementando el sistema de notificación electrónica de los actos administrativos, a través del cual se pretende agilizar el trámite de las actuaciones administrativas, prestando de esta manera un mejor y más eficiente servicio a los usuarios, en la medida que no tienen que desplazarse hasta la entidad a conocer las decisiones que se adelantan dentro del trámite.

Términos y condiciones de uso de la notificación electrónica:

Si usted en calidad de usuario suscribe el presente documento aceptando ser notificado a través de correo electrónico, conoce y acepta además las siguientes condiciones de uso:

- Usted suministra a la administración una dirección de correo electrónico (a la cual desea le sean remitidos los correos de notificación), la cual se presume propia y utilizada directamente por usted, por lo que en ningún caso podrá alegar con posterioridad el desconocimiento de los actos notificados por operaciones en el buzón delegadas a terceros.
- El Invima envía a la dirección electrónica suministrada una comunicación mediante la cual remite el acto administrativo adjuntando el documento en formato PDF.
- Los términos de interposición de recursos y de ejecutoria del acto administrativo se empezarán a contar a partir del día siguiente en que el mensaje electrónico haya sido dispuesto en la bandeja de entrada del correo del usuario.

Obligaciones del usuario:

- Revisar continuamente y de manera directa su correo electrónico.
- Informar a la Entidad de forma escrita o por el correo electrónico correccionemail@invima.gov.co del INVIMA, cuando decida cambiar la dirección electrónica registrada, debe indicar el número del radicado y el nuevo correo electrónico. Este requerimiento lo debe solicitar el representante legal o apoderado del mismo.
- Informar de manera inmediata al Instituto cualquier inconveniente relacionado con la recepción o apertura del correo o documento mediante el cual se realiza la notificación electrónica. En tal caso el error o defecto deberá reportarse al correo ayudavirtual@invima.gov.co indicando el inconveniente y reenviando el mensaje de datos remitido por la entidad.

El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico-, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y s.s. del C.P.C.A.

República de Colombia
Ministerio de Salud
INVIMA
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

SOLICITUD DE TRÁMITES Y SERVICIOS EN LÍNEA

error actual:-->SUCCESS

Pago Electrónico de Tarifas - Datos de la Transacción

Puede usar la transacción para radicar tramite

Ip Cliente:	190.85.172.50
Nit Comercio:	830001672-2
Razon Social:	Instituto Nacional de Alimentos y Medicamentos Invima
Usuario Tramites en Linea:	alpharma
Numero de transacción:	475356602
Valor Pagado:	15,565,545.00
Fecha:	2019/07/29
Entidad Bancaria:	BANCO DE BOGOTA
Nro. Referencia Banco:	20190729145831182
Tarifa:	10024
Cantidad:	1
Estado:	TRANSACCION APROBADA
Identificacion Consignante:	830017238
Descripción del Pago:	Pago Tarifa

Imprimir | Regresar a Tramites en Linea

Revise el estado de su cuenta bancaria para confirmar el debito del valor de la transacción

Libertad y Orden

República de Colombia
Ministerio de la Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2009032807 DE 27 de Octubre de 2009
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Subdirector de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución Número 251280 de 2000.

CONSIDERANDO

Que mediante Resolución número 235367 de 16/06/1999, el INVIMA concedió Registro Sanitario número INVIMA M-013160 para el producto SYREA 500 mg CAPSULAS en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de MEDAC con domicilio en Hamburgo, Alemania.

Que mediante escrito radicado bajo número 2009026207 de 11/03/2009, el Señor Alberto López González, en calidad de Representante legal solicitó la Renovación para el registro sanitario del producto SYREA 500 mg CAPSULAS, a favor de MEDAC con domicilio en Hamburgo Alemania.

Que con base en el Decreto 677/1995, se encontró que el proyecto de etiquetas no cumple con lo dispuesto en él, ya que debe incluir el nombre del producto en el material de envase: Blister.

Que el interesado allegó la respectiva documentación técnico – legal para acceder a la renovación del mencionado registro y en consecuencia, la SUBDIRECTORA DE REGISTROS SANITARIOS ,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO.- Renovar REGISTRO SANITARIO por el término de DIEZ (10) años al

PRODUCTO:	**SYREA 500 MG CÁPSULAS**
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2009 M-013160-R1 **VIGENTE HASTA:** 11 NOV 2019
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR, ENVASAR Y VENDER
TITULAR:	MEDAC con domicilio en ALEMANIA
FABRICANTE:	HAUPT PHARMA AMAREG, GMBH con domicilio en ALEMANIA
IMPORTADOR:	AL PHARMA S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C.
ACONDICIONADOR:	SEFARCOL PRODUCTOS Y SERVICIOS S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C.
CONDICION DE VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	CAPSULA DURA
VIAS DE ADMINISTRACION:	ORAL
PRINCIPIOS ACTIVOS:	CADA CAPSULA DURA CONTIENE HIDROXIUREA (HIDROXICARBAMIDA) 500 mg
PRESENT. COMERCIAL:	CAJA DE CARTON POR 10 BLISTER POR 10 CAPSULAS DURAS CADA UNO.
INDICACIONES:	COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÓNICA RESISTENTE, MELANOMA Y CARCINOMA DEL OVARIO RECURRENTE METASTÁSICO INOPERABLE. TERAPIA CONCOMITANTE A LA IRRADIACIÓN EN EL CONTROL LOCAL DEL CARCINOMA PRIMARIO DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO, EXCLUYENDO EL LABIO.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	DEPRESIÓN DE LA MEDULA ÓSEA, EMBARAZO, LACTANCIA ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON DAÑO EN LA FUNCIÓN RENAL, ANEMIA PREEXISTENTE Y EN ANCIANOS. DEBE SER CONSIDERADO EL RIEGO BENEFICIO CUANDO SE PRESENTEN LOS SIGUIENTES PROBLEMAS MÉDICOS: VARICELA, HERPES, ZOSTER, NEUTROPENIA E INFECCIÓN.
OBSERVACIONES:	LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO.
VIDA ÚTIL:	CUATRO (4) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACIÓN ALMACENADO EN EL MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE APROBADOS.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.
EXPEDIENTE No.:	19901625
RADICACIÓN:	2009026207 **FECHA:** 11/03/2009

ARTICULO SEGUNDO.- Dar cumplimiento a la Resolución No. 243710 de 1999, en el sentido de allegar bocetos de materiales de empaque y envase (Caja, blister) adecuados a lo dispuesto en el considerando y resuelve de la presente resolución en los treinta (30) días calendario siguientes a la fecha de notificación de la presente Resolución.

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com

Libertad y Orden

República de Colombia
Ministerio de la Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2009032807 DE 27 de Octubre de 2009
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Subdirector de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución Número 251280 de 2000.

ARTICULO TERCERO.- Contra la presente Resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante LA SUBDIRECTORA DE REGISTROS SANITARIOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA, dentro de los CINCO (5) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código Contencioso Administrativo.

ARTICULO CUARTO.- La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 27 de Octubre de 2009

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

INVIMA COLOMBIA

CLARA ISABEL RODRIGUEZ SERRANO
SUBDIRECTORA DE REGISTROS SANITARIOS

PDF Created with deskPDF PDF Writer - Trial :: http://www.docudesk.com