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

**RESOLUCIÓN No. 2018025519 DE 19 de Junio de 2018**
**Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario**

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

## ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2007002304 del 07 de febrero de 2007, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0006790 para IMPORTAR Y VENDER el producto LEVEMIR SOLUCION INYECTABLE a favor de NOVO/ NORDISK A/S con domicilio en Dinamarca.

Que mediante escrito radicado con el No. 2016163279 del 17 de noviembre de 2016, la señora Rubby Aristizabal, actuando en calidad de apoderado de la sociedad NOVO NORDISK A/S, solicitó la Renovación para IMPORTAR Y VENDER el producto LEVEMIR® 100U/mL a favor de NOVO/ NORDISK A/S con domicilio en Dinamarca.

Que mediante Resolución No. 2017014409 del 10 de abril del 2017, el INVIMA aprobó la Evaluación Farmacológica para el producto LEVEMIR SOLUCIÓN INYECTABLE**,** conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta 03 del 2017 numeral 3.1.3.3.

Que mediante alcance al expediente No. 2017078079 del 02 de junio de 2017, la interesada allego los artes para el material de empaque y envase.

Que mediante Auto No. 2017010340 del 30 agosto de 2017, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos requirió:

1. Certificado de BPM de los fabricantes.
2. Obtención de la sustancia activa y materiales.
3. Calidad de la sustancia activa.
4. Estándares de referencia.
5. Descripción detallada del proceso de fabricación.
6. Validación de procedimientos analíticos.
7. Información de análisis del producto terminado.
8. Presentaciones comerciales.
9. Dispositivos médicos.
10. Estabilidad del producto.
11. Artes de empaque y envase.

Que mediante escrito radicado con el No. 2017158620 del 31 de octubre de 2017, la interesada, presentó respuesta al referido auto.

## CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud presentada por el interesado, éste Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca LEVEMIR, cuyo titular es la sociedad NOVO NORDISK A/S l esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5.

Que mediante certificado No. DK H 00071216 del 24/02/2016, la agencia Danesa de Medicamentos avala al laboratorio NOVO NORDISK A/S ubicado en Hallas Alle, Kalundborg, 4400 en DINAMARCA, para la manufactura de principios activos biológicos – productos biotecnológicos y acondicionamiento secundario. Con vigencia hasta el 11/12/2018.

Que mediante certificado No. DK H 00062915 del 22/09/2015, la agencia Danesa de Medicamentos avala al laboratorio NOVO NORDISK A/S ubicado en Novo Allé, Bagsværd, 2880, DINAMARCA, para la manufactura de medicamentos biológicos – productos biotecnológicos. Con vigencia hasta el 01 de julio de 2018.

Que mediante certificado No. DK H 00083917 del 12/01/2017, la agencia Danesa de Medicamentos avala al laboratorio NOVO NORDISK PRODUCÃO FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA ubicado en la Avenida C, 1413 Distrito Industrial, Minas Gerais, Montes Claros, 39.404 – 004, BRASIL para la manufactura de medicamentos biológicos – productos biotecnológicos. Con vigencia hasta el 20/08/2019.

Información del Documento Original



Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

**RESOLUCIÓN No. 2018025519 DE 19 de Junio de 2018**
**Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario**

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que mediante certificado No. HPF/FR/074/2017 del 24/03/2017, la Agencia Nacional Francesa de Seguridad de Medicamentos y Productos para la Salud de Francia avala al laboratorio NOVO NORDISK PRODUCTION SAS-CHARTRES ubicado en 45 avenue d´Orleans, CHARTRES, 28000, FRANCIA para la manufactura de medicamentos biológicos – productos biotecnológicos. Con vigencia hasta el 09/12/2019.

Que mediante Resolución No. 2015007693 del 27/02/2015, el INVIMA en Colombia avala a OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA – OPEN MARKET LTDA Bodegas 1,3 y 6 ubicado en la Carrera 69 No. 21- 63 en BOGOTA D.C, para realizar actividades de acondicionamiento secundario del producto; que mediante oficio No. 2018100947 del 19/01/2018, el interesado radicó en el término legal establecido dentro de la regulación vigente, la solicitud de renovación de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura ante el Instituto; por lo anterior de conformidad con lo señalado en el Artículo 35 del Decreto 019 de 2012, la certificación solicitada se entenderá prorrogada, hasta tanto la administración se pronuncie de fondo frente a la radicación de renovación, en caso de ser negativa la decisión el interesado deberá solicitar cambio de fabricante.

Se informa al interesado que una vez revisado el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. DK H00058015 del 04/06/2015 para el fabricante Novo Nordisk A/S ubicado en Brennum Park, Hillerød, 3400, Dinamarca, se evidencia que el mismo se encuentra vencido desde el 20/03/2018. Por lo anteriormente expuesto, no será aprobado como fabricante del producto terminado.

Que una vez verificada la información técnica presentada mediante radicado No. 2016163279 del 17/11/2016 y 2017158620 del 31/10/2017, es posible establecer que la misma cumple con todos los requisitos de calidad exigidos por el Artículo 22 y 31 del Decreto 677 de 1995. En cuanto a la vida útil asignada, esta se encuentra soportada por los resultados del estudio de estabilidad natural, en condiciones de temperatura de 2°C – 8°C para un tiempo total de 30 meses.

Los artes para el material de empaque y envase (Caja plegadiza y etiqueta) allegados mediante radicado No. 2017158620 del 31/10/2017 cumplen con todos los requisitos de calidad exigidos por el Artículo 72 y 74 del Decreto 677 de 1995. El inserto versión CCDS V 15.0 – V16.0 fue autorizado conforme al concepto emitido en el Acta No. 03 del 31 de enero al 02 de febrero del 2017 numeral 3.1.3.3 por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

Que la documentación allegados, cumple con lo establecido en el Decreto 677 de 1995, el Decreto 2086 de 2010 y el producto se encuentra incluido en la Norma Farmacológica No. 8.2.3.0. N10.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Renovar REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
**PRODUCTO:** LEVEMIR® 100U/mL
**REGISTRO SANITARIO No.:INVIMA 2018M-0006790-R1**
**TIPO DE REGISTRO:** IMPORTAR Y VENDER
**TITULAR:** NOVO NORDISK A/S ubicado en Novo Allé, DK 2880 Bagsvaerd en DINAMARCA
**FABRICANTES:** **Fabricante del principio activo:** NOVO NORDISK A/S ubicado en Hallas Alle, Kalundborg, 4400 en DINAMARCA.
**Fabricantes del producto terminado:** NOVO NORDISK PRODUÇÃO FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA ubicado en Avenida C, 1413 Distrito Industrial, Minas Gerais, Montes Claros, 39.404 – 004 BRASIL.
NOVO NORDISK ubicado en 45 avenue d´Orleans, CHARTRES, 28000 en FRANCIA; NOVO - NORDISK A/S con domicilio en Novo Allé, Bagsværd, 2880 DINAMARCA.
**IMPORTADOR:** NOVO NORDISK COLOMBIA S.A.S ubicado en la Calle 125 No. 19-24 Piso 6 en BOGOTA D.C.
**ACONDICIONADOR:** NOVO NORDISK A/ S ubicado en Hallas Alle, Kalundborg, 4400 en DINAMARCA; OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA – OPEN MARKET LTDA Bodegas 1,3 y 6 ubicado en la Carrera 69 No. 21- 63 en BOGOTA D.C
**CONDICION DE VENTA:** Con formula facultativa
**FORMA FARMACEUTICA:** Solución inyectable
**VIAS DE ADMINISTRACION:** Subcutánea

Información del Documento Original



Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

**RESOLUCIÓN No. 2018025519 DE 19 de Junio de 2018**
**Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario**

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**PRINCIPIOS ACTIVOS:** Cada mL contiene INSULINA DETEMIR 100 U. 2400 NMOL (equivalente a 14,20000 mg)

**PRESENT. COMERCIAL:** Caja por 1 pluma pre - llenada desechable que contiene un cartucho de vidrio tipo I transparente por 3mL, con émbolo de caucho de bromobutilo y tapón de caucho de bromobutilo con tapa de aluminio, contenida en una pluma pre - llenada de polipropileno. Caja por 5 plumas pre - llenadas desechables que contienen un cartucho de vidrio tipo I transparente por 3mL, con émbolo de caucho de bromobutilo y tapón de caucho de bromobutilo con tapa de aluminio, contenida en una pluma pre - llenada de polipropileno. **Muestra médica**: Caja por 1 pluma pre - llenada desechable que contiene un cartucho de vidrio tipo I transparente por 3mL, con émbolo de caucho de bromobutilo y tapón de caucho de bromobutilo con tapa de aluminio, contenida en una pluma pre - llenada de polipropileno. Caja por 5 plumas pre - llenadas desechables que contienen un cartucho de vidrio tipo I transparente por 3mL, con émbolo de caucho de bromobutilo y tapón de caucho con tapa de aluminio, contenida en una pluma pre - llenada de polipropileno.

**INDICACIONES:** Indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

**NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:** Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos con la perioricidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

**CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias especiales y precauciones para el uso**: Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico, ya que esto implicaría la administración de la insulina y la ingesta de comidas a horas diferentes. Hiperglucemia: Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en la diabetes mellitus tipo 1, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis, la cual es potencialmente mortal. Hipoglucemia: La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden provocar hipoglucemia. En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en tratamientos basal-bolo) con la ingesta de comida y las actividades físicas para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina. Los pacientes, cuyo control de glucémico en gran medida, p. ej. Mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas de advertencia habituales de hipoglucemia y se debe manejar en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes prolongada. Las enfermedades concomitantes, particularmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales y hepáticas o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden provocar cambios en la dosis de insulina. Cambio desde otras insulinas: La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) o método de fabricación pueden generar la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Levemir® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis, en comparación con las dosis usada con sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses. Reacciones en el sitio de inyección: Como con cualquier terapia de insulina, las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones,

Información no oficial



Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

NTCGP 1000 icontec GP-202-1 ISO 9001 icontec SC7341-1 IQNet CO-SC73-41-1

hinchazón y rasquiña. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la descontinuación de Levemir®. Combinación de tiazolidinedionas e insulinas: Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas e insulina. En caso de usar esta combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro en los síntomas cardiacos. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria: La capacidad del paciente de concentrarse o reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un auto u operar maquinaria). Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias. Embarazo: El tratamiento con Levemir® se puede considerar durante el embarazo si el beneficio justifica los riesgos potenciales. Un estudio clínico controlado y aleatorizado en mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 comparó Levemir® (n=152) con insulina NPH (n=158), ambos en combinación con insulina asparta. Los resultados mostraron una eficacia similar entre insulina Detemir e la insulina NPH, así como un perfil de seguridad global similar durante el embarazo, en los desenlaces del embarazo así como en el feto y el recién nacido. Los datos posteriores a la comercialización de aproximadamente otros 300 desenlaces de mujeres embarazadas expuestas a Levemir® no indicaron ninguna reacción adversa sobre el embarazo ni toxicidad o malformaciones fetal/neonatal para insulina Detemir. Los datos en animales no indican toxicidad reproductiva. En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y al momento de contemplar un embarazo. Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo. Lactancia: Se desconoce si la insulina Detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina Detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante, pues la insulina Detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal. Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina.

**OBSERVACIONES:** Las contraindicaciones, advertencias, la fecha de vencimiento y el número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura vigentes durante la vigencia del registro sanitario. Almacenamiento y estabilidad del producto en uso: "Utilizar dentro de un periodo de 6 semanas. No refrigerar. Almacenar por debajo de 30ºC"

“Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del decreto 677 de 1995.” “Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad.”

**VIDA UTIL:** Treinta (30) Meses a partir de la fecha de fabricación.

**CONDICIONES DE**



Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Información del Documento Original

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

**RESOLUCIÓN No. 2018025519 DE 19 de Junio de 2018**
**Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario**

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**ALMACENAMIENTO:** Almacenar a temperatura de 2°C - 8°C. Después de abierto: almacenar por 6 semanas a temperatura inferior a 30°C.

**EXPEDIENTE No.:** 19972118
**RADICACIÓN:** 2016163279 **FECHA:** 17/11/2016

**ARTÍCULO SEGUNDO**: **APROBAR** los artes para el material de empaque y envase (Caja plegadiza y etiqueta) allegados mediante radicado No. 2017158620 del 31/10/2017, como únicos autorizados para todas las presentaciones comerciales y de los cuales reposa copia en el expediente. En los cuales deberá incluir el número de Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

**ARTÍCULO TERCERO: APROBAR** el inserto versión CCDS V 15.0 – V16.0 conforme al concepto emitido en el Acta No. 03 del 31 de enero al 02 de febrero del 2017 numeral 3.1.3.3 por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

**ARTÍCULO CUARTO:** El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios (naturales/acelerados) con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 12, 18, 24 y 30 meses y bajo condiciones de humedad y Temperatura de (2°C – 8°C).

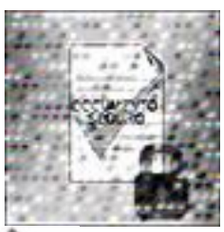
**ARTÍCULO QUINTO:** Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

**ARTÍCULO SEXTO:** La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

**COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C. a los 19 de Junio de 2018

**Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.**



**JAVIER HUMBERTO GUZMAN CRUZ**
**DIRECTOR GENERAL**
**INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA**

Proyectó: Legal: lleont, Técnico: gpenuelas Revisó: cordina_medicamentos

Información del Documento Original



Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

GP-202-1 SC7341-1 CO-SC73-41-1