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

RESOLUCIÓN No. 2024057658 DE 17 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 2078 de 2012 y, Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20191257024 de 20/12/2019, la señora Ximena Margarita Forero Velásquez, actuando en calidad de Apoderada de la Sociedad NOVARTIS DE COLOMBIA S.A., con domicilio en Bogotá D.C., solicitó concesión de registro sanitario para el producto EXITELEV® 500 mg tabletas recubiertas, en la modalidad de importar y vender.

Que mediante auto No. 2022007635 de 2/09/2022, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, efectuó requerimiento respecto a:

1. Información farmacológica
2. Autorización de representación
3. Buenas prácticas de manufactura
4. Presentación comercial
5. Descripción detallada del proceso de fabricación:
6. Solventes residuales
7. Impurezas elementales
8. Metodología y validaciones.
9. Estudios de estabilidad
10. Estudios de bioequivalencia
11. Artes
12. Información para el paciente

Que mediante escrito No. 20221238623 de 21/11/2022, la señora Ximena Margarita Forero Velásquez, actuando en calidad de Representante Legal de la Sociedad NOVARTIS DE COLOMBIA S.A., allegó respuesta al auto en mención.

Que mediante escrito No. 20231010025 de 23/01/2023, la señora Ximena Margarita Forero Velásquez, actuando en calidad de Representante Legal de NOVARTIS DE COLOMBIA S.A., presentó alcance al Radicado No. 20221238623 de 21/11/2022, en el sentido de aclarar lo siguiente:

1. Informe adendum a la validación de la Metodología de análisis para la disolución del producto que incluye el análisis a los valores de pH 1.2, 4.5 y 6.8 junto con sus respectivos cromatogramas.
2. Reporte de perfiles de Disolución para el estudio de Bioexención por proporcionalidad de dosis de Levetiracetam 500 mg a los valores de pH 1.2, 4.5 y 6.8 junto con sus respectivos cromatogramas.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por la interesada con radicado No. 20191257024 de 20/12/2019, con la respuesta al auto realizada con el radicado No. 20221238623 de 21/11/2022 y el alcance No. 20231010025 de 23/01/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante correspondencia interna con radicado No. 20243009469 de 10/06/2024: *"El grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, remite a continuación la evaluación de la respuesta a auto allegada mediante radicado 20221238623, relacionado con el radicado inicial 20191257024 del 20 de diciembre de 2019.*

Una vez realizada la revisión por parte del Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora con la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia in vitro mediante el Acta No. 05 de 2021 numeral 3.1.7.20., Adicional la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vitro por bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) del producto Exitelev ® (Levetiracetam) 500 mg tableta recubierta, fabricado por Lek Pharmaceuticals d.d. con domicilio en Verovskova Ulica 57, 1526 Ljublijana, Eslovenia frente al producto Keppra 500 mg tableta fabricado por UCB Pharma "

En el Certificado No. 450-13/2020-1 expedido por la autoridad competente de Eslovenia, autorizó al fabricante Lek Pharmaceuticals d.d. ubicado en Verovskova ulica 57, Ljubljana, 1526, Eslovenia en el que se certifican las áreas requeridas para el producto de la referencia, con vigencia hasta el 09/03/2023

RESOLUCIÓN No. 2024057658 DE 17 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 2078 de 2012 y, Ley 1437 de 2011.

*Que realizada la consulta en la página web oficial de la EUDRA con el objeto de **verificar la vigencia** de la certificación de BPM del establecimiento Lek Pharmaceuticals d.d. ubicado en Verovskova ulica 57, Ljubljana, 1526, Eslovenia, conforme lo estipula el artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que cuenta Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura con No. 450-12/2024-2 expedido por la autoridad competente de Eslovenia con vigencia hasta el 06/12/2026.*

Que mediante escrito No. 20221238623 de 21/11/2022, con el cual presentaron repuesta al auto, indican que: Lek Pharmaceuticals d.d ubicado en Trimlini 2d 9220 Lendava, Eslovenia, en el presente trámite, cumple el rol de envasador y acondicionador secundario

Que de acuerdo con el Informe 32 de la OMS, glosario, el término envasado hace referencia a: *"Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto acabado (…)".* Por consiguiente, se aclara que, el rol de Lek Pharmaceuticals d.d ubicado en Trimlini 2d 9220 Lendava, Eslovenia, corresponde a "envasador", ya que este rol ya incluye la etapa de acondicionamiento secundario.

En el Certificado No. 450-9/2021-5 expedido por la autoridad competente de Eslovenia, autorizó al envasador Lek Pharmaceuticals d.d. ubicado en Trimlini 2d 9220 Lendava, Eslovenia en el que se certifican las áreas requeridas para el producto de la referencia, con vigencia hasta el 02/04/2024

*Que realizada la consulta en la página web oficial de la EUDRA con el objeto de **verificar la vigencia** de la certificación de BPM del Lek Pharmaceuticals d.d. ubicado en Trimlini 2d 9220 Lendava, Eslovenia, conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que cuenta Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura con No. 450-12/2024-4 expedido por la autoridad competente de Eslovenia con vigencia hasta el 20/02/2027.*

Que, revisada la base de datos del INVIMA, el establecimiento SERVICEUTICOS Ltda., ubicado en la carrera 60 No. 22 – 50 en Bogotá D.C., cuenta con Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura otorgado con Resolución No. 2024042664 de 16/09/2024, para el acondicionamiento del producto, con vigencia hasta el 21/10/2027.

Que mediante escrito No. 20221238623 de 21/11/2022 con el cual presentaron repuesta al auto, informaron del cambio relacionado con el nombre del producto, el cual va a quedar denominación genérica como LEVETIRACETAM 500 mg tabletas recubiertas.

De acuerdo con lo anterior, no sobra recordar lo señalado en el parágrafo 3 del artículo 78 del Decreto 677 de 1995, que a la letra indica: "(…) *Cuando el Invima otorgue registro sanitario a un medicamento bajo su nombre genérico, no autorizará posteriormente el cambio a nombre de marca".*

Que mediante escrito No. 20221238623 de 21/11/2022 con el cual presentaron repuesta al auto, allegaron el inserto (información para el paciente) para el producto en mención, ajustado a la información farmacológica aprobada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Acta No. 42 de 2013, segunda parte, numeral 3.3.13 y Acta No. 30 de 2016 numeral 3.1.9.3

Que los artes de material de envase y empaque (blíster y caja plegadiza) allegados mediante escrito No. 20221238623 de 21/11/2022 como respuesta al auto, cumplen con los requisitos establecidos en el Decreto 677 de 1995.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 19.9.0.0.N10, Acta No. 42 de 2013, segunda parte, numeral 3.3.13 y Acta No. 30 de 2016 numeral 3.1.9.3 y la documentación allegada por la interesada previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO. - Conceder REGISTRO SANITARIO AL
PRODUCTO: LEVETIRACETAM 500 mg tabletas recubiertas,

REGISTRO SANITARIO No.: **INVIMA 2024M-0021689**

TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER

RESOLUCIÓN No. 2024057658 DE 17 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 2078 de 2012 y, Ley 1437 de 2011.

TITULAR:	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A., con domicilio en Bogotá D.C.
FABRICANTE:	LEK PHARMACEUTICALS D.D., ubicado en Verovskova ulica 57, Ljubljana, 1526, Eslovenia.
IMPORTADOR:	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A., en la calle 93B No. 16 – 31, Bogotá D.C.
ENVASADOR:	LEK PHARMACEUTICALS D.D., ubicado en Trimlini 2d, Lendava/Lendva, 9220, Eslovenia
ACONDICIONADOR:	SERVICEUTICOS Ltda., en la carrera 60 No. 22 - 50, Bogotá D.C.
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	TABLETA RECUBIERTA
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada tableta recubierta contiene levetiracetam 500 mg
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja por 30 tabletas en blíster alu/alu (3 blíster por 10 tabletas c/u) M. médica: Caja por 30 tabletas en blíster alu/alu (3 blíster por 10 tabletas c/u)
INDICACIONES:	LEVETIRACETAM ESTÁ INDICADO COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE: * CRISIS DE INICIO PARCIAL CON O SIN GENERALIZACIÓN SECUNDARIA EN PACIENTES DE 16 AÑOS DE EDAD CON EPILEPSIA RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADA. LEVETIRACETAM ESTÁ INDICADO COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA EN EL TRATAMIENTO DE: * CRISIS DE INICIO PARCIAL CON O SIN GENERALIZACIÓN SECUNDARIA EN ADULTOS Y NIÑOS DESDE LOS 4 AÑOS DE EDAD CON EPILEPSIA, * CRISIS MIOCLÓNICA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES DESDE 12 AÑOS DE EDAD CON EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL, * CONVULSIÓN TONICOCLÓNICA GENERALIZADA PRIMARIA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES DESDE 12 AÑOS DE EDAD CON EPILEPSIA GENERALIZADA IDIOPÁTICA
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS SE DEBEN PRESENTAR A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS - GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA, MEDIANTE EL MECANISMO ESTABLECIDO POR EL INVIMA PARA TAL FIN Y EN LOS TIEMPOS ESTABLECIDOS EN LA NORMATIVIDAD SANITARIA VIGENTE APLICABLE, ASÍ MISMO EL INTERESADO DEBERÁ DISPONER DE UN INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD ACTUALIZADO PARA PRESENTAR A REQUERIMIENTO DEL INVIMA, POR ÚLTIMO, SE DEBE INFORMAR AL GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA LOS CAMBIOS DE SEGURIDAD QUE SE PRESENTEN DURANTE LA COMERCIALIZACIÓN DEL PRODUCTO.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	LEVETIRACETAM ESTÁ CONTRAINDICADO EN: * HIPERSENSIBILIDAD AL LEVETIRACETAM O CUALQUIER OTRO DERIVADO DE LA PIRROLIDONA O A CUALQUIERA DE LOS EXCIPIENTES. * NIÑOS MENORES DE 4 AÑOS. * EMBARAZO Y LACTANCIA. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: SUSPENSIÓN DEFINITIVA SI LEVETIRACETAM DEBE SUSPENDERSE SE RECOMIENDA QUE SEA RETIRADO GRADUALMENTE (P.EJ. EN ADULTOS Y ADOLESCENTES QUE PESEN MÁS DE 50 KG: DECREMENTOS DE 500 MG DOS VECES AL DÍA CADA DOS A CUATRO SEMANAS; EN NIÑOS Y ADOLESCENTES QUE PESEN MENOS DE 50 KG: EL DECREMENTO EN LA DOSIS NO DEBE EXCEDER DE 10 MG/KG DOS VECES AL DÍA CADA DOS SEMANAS).

RESOLUCIÓN No. 2024057658 DE 17 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 2078 de 2012 y, Ley 1437 de 2011.

INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA

LA ADMINISTRACIÓN DE LEVETIRACETAM A PACIENTES CON DETERIORO RENAL PUEDE REQUERIR DE AJUSTE DE DOSIS. EN PACIENTES CON FUNCIÓN HEPÁTICA SEVERAMENTE DETERIORADA, SE RECOMIENDA UNA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL ANTES DE LA SELECCIÓN DE LA DOSIS.

DEPRESIÓN Y/O IDEACIÓN SUICIDA

SE HAN REPORTADO SUICIDIO, INTENTO DE SUICIDIO, IDEAS Y COMPORTAMIENTO SUICIDA EN PACIENTES TRATADOS CON AGENTES ANTIEPILÉPTICOS (INCLUYENDO LEVETIRACETAM). UN META-ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS HA MOSTRADO UN RIESGO LIGERAMENTE MAYOR DE PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTO SUICIDA. EL MECANISMO DE ESTE RIESGO ES DESCONOCIDO.
POR LO TANTO SE DEBERÁ VIGILAR A LOS PACIENTES PARA SIGNOS DE DEPRESIÓN Y/O IDEAS Y COMPORTAMIENTO SUICIDA Y SE DEBERÁ TOMAR EN CONSIDERACIÓN UN TRATAMIENTO ADECUADO. SE DEBE ACONSEJAR A LOS PACIENTES (Y LOS CUIDADORES DE LOS PACIENTES) QUE BUSQUEN ATENCIÓN MÉDICA SI EMERGEN SIGNOS DE DEPRESIÓN Y/O IDEAS O COMPORTAMIENTO SUICIDA.

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

LA FORMULACIÓN EN TABLETAS NO ESTÁ ADAPTADA PARA SU USO EN LACTANTES Y NIÑOS MENORES DE 6 AÑOS DE EDAD. LOS DATOS DISPONIBLES EN NIÑOS NO SUGIEREN UN IMPACTO SOBRE EL CRECIMIENTO Y LA PUBERTAD. SIN EMBARGO, LOS EFECTOS A LARGO PLAZO SOBRE EL APRENDIZAJE, INTELIGENCIA, CRECIMIENTO, FUNCIÓN ENDOCRINA, PUBERTAD Y FERTILIDAD EN NIÑOS SIGUEN SIENDO DESCONOCIDOS.

OBSERVACIONES: **MEDICAMENTO ESENCIAL**: LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES, MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO, EL NUMERO DE LOTE, EL TITULAR, ENVASADOR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACIÓN DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO CON LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERÁ OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO.

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 LA NORMATIVIDAD VIGENTE.

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, DE MODO QUE NO OCULTE LA INFORMACIÓN APROBADA EN LOS ARTES.

VIDA ÚTIL: 24 meses a partir de la fecha de fabricación

CONDICIONES DE

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

RESOLUCIÓN No. 2024057658 DE 17 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 2078 de 2012 y, Ley 1437 de 2011.

ALMACENAMIENTO:	CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30 °C EN EL ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL
EXPEDIENTE No.:	20175206
RADICACIÓN No.:	20191257024

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR los artes de material de envase y empaque (blíster y caja plegadiza) allegados mediante escrito No. 20221238623 de 21/11/2022 como respuesta al auto, como único diseño autorizado para todas las presentaciones comerciales aprobadas del producto en referencia, de los cuales reposa copia en el expediente. Los artes del material de envase y empaque deben incluir el número de Registro Sanitario otorgado mediante la presente Resolución

ARTICULO TERCERO: APROBAR el inserto para el producto en mención, allegado mediante escrito No. 20221238623 de 21/11/2022 con el cual presentaron repuesta al auto, por las razones expuestas en las consideraciones del despacho.

ARTICULO CUARTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios naturales con la siguiente frecuencia de tiempos: 0,3,6,9, 12,18 y 24 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de 30°C ± 2 °C / 75 % ± 5% HR. Así mismo, se adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgado, acorde con el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016

ARTICULO QUINTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular del registro sanitario el contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles, contados a partir del día siguiente de la notificación de esta, ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 17 de Diciembre de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: scifuentesm, Técnico: csuarezg Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
Fecha: 2024/12/18 08:09:07 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia