

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

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20211277888 de fecha 13/12/2021, la señora Gloria Stella González Pérez, actuando en calidad de de Representante Legal de la sociedad Advance Scientific de Colombia S.A.S con domicilio en Carrera 18 Nro. 10-63 de Cali-Valle del Cauca, presentó solicitud de registro sanitario nuevo unificado para el producto **TEPACITOX® 15 mg** en la modalidad de **IMPORTAR Y VENDER**, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de registro sanitario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211277888

Que mediante radicado No. 20221101552 de fecha 31/05/2022, el señor Álvaro Valencia Gonzalez, actuando en calidad de de Representante Legal de la sociedad Advance Scientific de Colombia S.A.S con domicilio en Cali-Valle del Cauca, allega como anexo al expediente la siguiente información: "emisión de concepto favorable de la sala".

Que mediante Auto No. 2023005872 de 29/06/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos:

- BPM
- Presentación Comercial
- Proceso de Producción
- Especificaciones de Calidad
- Estudios de Estabilidad
- Artes/inserto

Que mediante radicado No. 20231211340 del 09/08/2023, la señora Gloria Stella González Pérez, actuando en calidad de de Representante Legal de la sociedad Advance Scientific de Colombia S.A.S con domicilio en Carrera 18 Nro 10-63 de Cali-Valle del Cauca, allegó respuesta al auto de requerimiento.

Que mediante radicado No 20231264935 del 11/10/2023, el señor Álvaro Valencia Gonzalez, actuando en calidad de de Representante Legal de la sociedad Advance Scientific de Colombia S.A.S con domicilio en Cali-Valle del Cauca, allega como anexo al expediente información técnica.

Que mediante radicado No 20231328318 del 14/12/2023, la señora María Victoria Ussa Cabrera actuando en calidad de apoderada de Advance Scientific de Colombia S.A.S con domicilio en Cali-Valle del Cauca, allega como anexo al expediente certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.

Que mediante radicado No 20241052553 del 5/03/2024, la señora Jessica Valencia González actuando en calidad de de Representante Legal de la sociedad Advance Scientific de Colombia S.A.S con domicilio en Cali-Valle del Cauca, allega como anexo al expediente certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnico/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20211277888 de fecha 13/12/2021, radicado de respuesta auto No. 20231211340 del 09/08/2023 y anexos, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 "*Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública*", contempló en su artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 09 de fecha 2022 numeral 3.1.5.5, recomendó aprobar la Evaluación farmacológica, así como también el inserto allegado mediante radicado No. 20211277888, para el producto de la referencia.

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura Nro. DE_NI_01_GMP_2022_0034 de fecha 11/11/2022, expedido por la autoridad competente de Alemania, avala que el establecimiento Thymoorgan Pharmazie GmbH ubicado en Schiffgraben 23, 38690 Goslar, Alemania se encuentran autorizado para fabricar el producto terminado, documento vigente hasta el 11/11/2025.

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura Nro. DE_BW_01_GMP_2022_0129 de fecha 06/09/2022, expedido por la autoridad competente de Alemania, avala que el establecimiento HWI DEVELOPMENT GmbH, ubicado en Straßburger Str. 77, 77767 Appenweier, Alemania se encuentran autorizado para el acondicionamiento secundario del producto terminado, documento vigente hasta el 06/09/2025.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante radicado No 20231211340 del 09/08/2023 (folios 104-177), cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH. Los estudios de estabilidad acelerada/natural fueron realizados en 03 lotes a escala industrial con el fabricante Thymoorgan Pharmazie GmbH ubicado en Schiffgraben 23, 38690 Goslar, Alemania y material de envase vial de vidrio transparente tipo I de 3ml, con un tapón de bromobutilo, con la siguiente frecuencia de tiempos: 0,3 y 6 bajo condiciones de temperatura (25°C +/- 2°C, 60+/-5% HR) y 0, 3, 6, 9, 12 y 18 meses, bajo condiciones de temperatura (5°C +/- 3°C) los cuales soportan un tiempo de vida útil propuesto de 18 meses bajo condiciones de almacenamiento 5°C +/- 3°C.

Que los estudios de estabilidad en *uso* del producto reconstituido en agua estéril para inyección y diluido en cloruro de sodio 0,9%, allegados mediante radicado No. 20231211340 del 09/08/2023 (folios 255-341) cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH; estos fueron realizados en 03 lotes a escala *industrial* con el fabricante Thymoorgan Pharmazie GmbH ubicado en Schiffgraben 23, 38690 Goslar, Alemania, los cuales soportan un tiempo de vida útil una vez reconstituido de 8 horas y diluido de 24 horas bajo condiciones de almacenamiento (5°C +/- 3°C).

Que los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante radicado No 20231211340 del 09/08/2023 (folios 363-364) cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto versión 01 julio 2022, allegado mediante radicado No. 20231211340 del 09/08/202, (Folios 342-362) corresponde con la información aprobada en el Acta No.09 de fecha 2022, numeral 3.1.5.5 de la SEM, que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto TEPACITOX® 15mg. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, previo estudio técnico y legal de la documentación allegada por el interesado, con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto Ley 2106 de 2019, Decreto 2086 de 2010, y demás normas que los modifican, junto con la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10 y Acta No.09 de fecha 2022, numeral 3.1.5.5 de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO. APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto **TEPACITOX® 15mg**, a favor de la sociedad Advance Scientific de Colombia S.A.S, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta No. 09 de fecha 2022, numeral 3.1.5.5,

ARTÍCULO SEGUNDO. - Conceder REGISTRO SANITARIO al
PRODUCTO: TEPACITOX® 15 mg

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2024M-0021477
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S con domicilio en Carrera 18 Nro. 10-63 de CALI - VALLE
FABRICANTE:	THYMOORGAN PHARMAZIE GMBH con domicilio en Schiffgraben 23, 38690 Goslar, ALEMANIA
IMPORTADOR:	ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S con domicilio en Carrera 18 Nro. 10-63, CALI - VALLE
ACONDICIONADOR:	HWI DEVELOPMENT GMBH con domicilio en Straßburger Str. 77, 77767 Appenweier, ALEMANIA.
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada vial contiene Tiotepa 15 mg. Tras la reconstitución con 1.5 ml de agua estéril para inyección, cada mililitro de solución contiene 10 mg de Tiotepa
CONDICION DE VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	POLVO ESTERIL PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE. (Polvo para concentrado para solución para perfusión)
VIA DE ADMINISTRACIÓN:	INTRAVENOSA (tras la reconstitución y dilución)
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja plegadiza que contiene 1 vial de vidrio transparente tipo I de 3ml, con un tapón de bromobutilo.
INDICACIONES:	TEPACITOX® ESTÁ INDICADO, EN COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS: -CON O SIN RADIACIÓN CORPORAL TOTAL (RCT), COMO TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO ANTES DE UN TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (TCMH) ALOGÉNICO O AUTÓLOGO EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS.
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:	HIPERSENSIBILIDAD AL PRINCIPIO ACTIVO. EMBARAZO Y LACTANCIA. USO SIMULTÁNEO CON LA VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA Y CON VACUNAS DE VIRUS VIVOS Y BACTERIANAS.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	EL TRATAMIENTO CON TIOTEPA A LA DOSIS Y CON LA PAUTA TERAPÉUTICA RECOMENDADAS OCASIONA UNA PROFUNDA MIELODEPRESIÓN EN TODOS LOS PACIENTES. PUEDEN PRESENTAR GRANULOCITOPENIA GRAVE, TROMBOCITOPENIA, ANEMIA O CUALQUIER COMBINACIÓN DE LAS MISMAS. DURANTE EL TRATAMIENTO Y HASTA LA RECUPERACIÓN DEL PACIENTE, SE TIENEN QUE REALIZAR HEMOGRAMAS COMPLETOS FRECUENTES, QUE INCLUYAN RECUENTOS DIFERENCIALES DE LEUCOCITOS Y DE PLAQUETAS. CUANDO ESTÉ CLÍNICAMENTE INDICADO, DEBE UTILIZARSE SOPORTE DE PLAQUETAS Y HEMATÍES, ASÍ COMO FACTORES DE CRECIMIENTO COMO EL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (G-CSF). SE RECOMIENDA REALIZAR RECUENTOS DIARIOS DE LEUCOCITOS Y PLAQUETAS DURANTE EL

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

TRATAMIENTO CON TIOTEPA Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE DURANTE AL MENOS 30 DÍAS.

DEBE CONSIDERARSE EL USO PROFILÁCTICO O EMPÍRICO DE ANTIINFECIOSOS (BACTERIANOS, FÚNGICOS, VÍRICOS) PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DURANTE EL PERIODO DE NEUTROPENIA.

LA TIOTEPA NO SE HA ESTUDIADO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA. DADO QUE LA TIOTEPA SE METABOLIZA PRINCIPALMENTE EN EL HÍGADO, SE ACONSEJA ADMINISTRARLA CON PRECAUCIÓN A PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA PREEXISTENTE, SOBRE TODO SI ES GRAVE. DURANTE EL TRATAMIENTO DE ESTOS PACIENTES, SE RECOMIENDA VIGILAR PERIÓDICAMENTE LAS TRANSAMINASAS SÉRICAS, LA FOSFATASA ALCALINA Y LA BILIRRUBINA DESPUÉS DEL TRASPLANTE, PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE HEPATOTOXICIDAD.

LOS PACIENTES QUE HAYAN RECIBIDO RADIOTERAPIA PREVIA, TRES O MÁS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA O UN TRASPLANTE PREVIO DE CÉLULAS MADRE PUEDEN PRESENTAR UN MAYOR RIESGO DE ENFERMEDAD VENOCCLUSIVA HEPÁTICA.

SE ACONSEJA PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE CARDIOPATÍA, ASÍ COMO LA VIGILANCIA PERIÓDICA DE LA FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES TRATADOS CON TIOTEPA.

LA TIOTEPA PUEDE CAUSAR UNA TOXICIDAD PULMONAR QUE SE SUMA A LOS EFECTOS PROVOCADOS POR OTROS COMPUESTOS CITOTÓXICOS (BUSULFÁN, FLUDARABINA Y CICLOFOSFAMIDA).

EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE IRRADIACIÓN CEREBRAL O CRANEOESPINAL PUEDE AUMENTAR EL RIESGO DE REACCIONES TÓXICAS GRAVES (POR EJEMPLO, ENCEFALOPATÍA).

DEBE EXPLICARSE AL PACIENTE EL AUMENTO DEL RIESGO DE NEOPLASIA MALIGNA SECUNDARIA CON TIOTEPA, UN CONOCIDO CARCINÓGENO EN EL SER HUMANO.

NO SE ACONSEJA EL USO CONCOMITANTE CON VACUNAS DE VIRUS VIVOS ATENUADOS (EXCEPTO VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA), FENITOÍNA O FOSFENITOÍNA.

NO SE ACONSEJA LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE TIOTEPA Y CICLOFOSFAMIDA CUANDO AMBOS MEDICAMENTOS FORMEN PARTE DEL MISMO TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO. TEPACITOX® DEBE ADMINISTRARSE UNA VEZ FINALIZADA LA PERFUSIÓN DE CICLOFOSFAMIDA.

DURANTE EL USO CONCOMITANTE DE TIOTEPA E INHIBIDORES DE LA CYP2B6 O CYP3A4, LOS PACIENTES DEBEN SOMETERSE A UNA ESTRECHA VIGILANCIA CLÍNICA.

AL IGUAL QUE LA MAYORÍA DE LOS COMPUESTOS ALQUILANTES, LA TIOTEPA PUEDE ALTERAR LA FERTILIDAD MASCULINA O FEMENINA. LOS PACIENTES VARONES DEBEN RECURRIR A LA CRIOCONSERVACIÓN DE ESPERMA ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO Y NO ENGENDRAR NINGÚN HIJO MIENTRAS RECIBAN TRATAMIENTO Y DURANTE EL AÑO SIGUIENTE A LA FINALIZACIÓN DEL MISMO.

**REACCIONES
ADVERSAS:**

LA SEGURIDAD DE LA TIOTEPA SE HA EVALUADO CON UNA REVISIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS NOTIFICADOS EN LOS DATOS PUBLICADOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS. EN ESOS ESTUDIOS, UN TOTAL DE 6 588 PACIENTES ADULTOS Y 902 PACIENTES PEDIÁTRICOS RECIBIERON TIOTEPA COMO TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO ANTES DE RECIBIR UN TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS.

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

LOS EFECTOS TÓXICOS GRAVES PARA LOS SISTEMAS HEMATOLÓGICO, HEPÁTICO Y RESPIRATORIO SE CONSIDERARON CONSECUENCIAS ESPERADAS DEL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO Y EL PROCESO DE TRASPLANTE. ENTRE ESOS EFECTOS ESTÁN LAS INFECCIONES Y LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED (EICH) QUE, A PESAR DE NO ESTAR DIRECTAMENTE RELACIONADAS, FUERON LAS PRINCIPALES CAUSAS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD, ESPECIALMENTE EN EL TCMH ALOGÉNICO.

LAS REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS CON MÁS FRECUENCIA EN LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DE ACONDICIONAMIENTO, ENTRE ELLOS LA TIOTEPA, SON: INFECCIONES, CITOPENIA, EICH AGUDA Y EICH CRÓNICA, TRASTORNOS DIGESTIVOS, CISTITIS HEMORRÁGICA E INFLAMACIÓN DE LAS MUCOSAS.

LEUCOENCEFALOPATÍA

SE HAN OBSERVADO CASOS DE LEUCOENCEFALOPATÍA TRAS EL TRATAMIENTO CON TIOTEPA EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON MÚLTIPLES QUIMIOTERAPIAS PREVIAS, INCLUYENDO METOTREXATO Y RADIOTERAPIA. ALGUNOS CASOS TUVIERON UN DESENLACE MORTAL.

**TABLA DE REACCIONES ADVERSAS
ADULTOS**

LAS REACCIONES ADVERSAS CONSIDERADAS AL MENOS POSIBLEMENTE RELACIONADAS CON LOS TRATAMIENTOS DE ACONDICIONAMIENTO QUE CONTIENEN TIOTEPA Y NOTIFICADAS EN PACIENTES ADULTOS EN MÁS DE UN CASO AISLADO SE INDICAN EN LA SIGUIENTE TABLA, CLASIFICADAS POR SISTEMAS Y ÓRGANOS Y POR FRECUENCIA. LAS REACCIONES ADVERSAS SE ENUMERAN EN ORDEN DECRECIENTE DE GRAVEDAD DENTRO DE CADA INTERVALO DE FRECUENCIA. LAS FRECUENCIAS SE DEFINEN COMO: MUY FRECUENTES ($\geq 1/10$), FRECUENTES ($\geq 1/100$ A $< 1/10$), POCO FRECUENTES ($\geq 1/1000$ A $< 1/100$), RARAS ($\geq 1/10000$ A $< 1/1000$), MUY RARAS ($< 1/10000$) Y FRECUENCIA NO CONOCIDA (NO PUEDE ESTIMARSE A PARTIR DE LOS DATOS DISPONIBLES).

**SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS
INFECCIONES E INFESTACIONES**

MUY FRECUENTES: MAYOR PROPENSIÓN A LAS INFECCIONES.

SEPTICEMIA

POCO FRECUENTES: SÍNDROME DEL CHOQUE TÓXICO.

NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS)

FRECUENTES: SEGUNDA NEOPLASIA MALIGNA RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO.

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

MUY FRECUENTES: LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA, NEUTROPENIA FEBRIL, ANEMIA, PANCITOPENIA, GRANULOCITOPENIA.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

MUY FRECUENTES: ENFERMEDAD AGUDA DEL INJERTO CONTRA HUÉSPED, ENFERMEDAD CRÓNICA DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED.

FRECUENTES: HIPERSENSIBILIDAD.

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

TRASTORNOS ENDOCRINOS
FRECUENTES: HIPOPITUITARISMO.
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN
MUY FRECUENTES: ANOREXIA, DISMINUCIÓN DEL APETITO, HIPERGLUCEMIA.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
MUY FRECUENTES: ESTADO DE CONFUSIÓN, CAMBIOS EN EL ESTADO MENTAL.
FRECUENTES: ANSIEDAD
POCO FRECUENTES: DELIRIO, NERVIOSISMO, ALUCINACIONES Y AGITACIÓN.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO
MUY FRECUENTES: MAREOS, CEFALEA, VISIÓN BORROSA, ENCEFALOPATÍA, CONVULSIONES, PARESTESIA.
FRECUENTES: ANEURISMA INTRACRANEAL, TRASTORNOS EXTRAPIRAMIDALES, TRASTORNO COGNITIVO, HEMORRAGIA CEREBRAL.
FRECUENCIA NO CONOCIDA: LEUCO-ENCEFALOPATÍA.

TRASTORNOS OCULARES:
MUY FRECUENTES: CONJUNTIVITIS.
FRECUENTES: CATARATA.
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO:
MUY FRECUENTES: DETERIORO DE LA AUDICIÓN, OTOTOXICIDAD, ACÚFENOS.

TRASTORNOS CARDIACOS
MUY FRECUENTES: ARRITMIA
FRECUENTES: TAQUICARDIA, INSUFICIENCIA CARDIACA. POCO
FRECUENTES: MIOCARDIOPATÍA, MIOCARDITIS.

TRASTORNOS VASCULARES
MUY FRECUENTES: LINFEDEMA, HIPERTENSIÓN.
FRECUENTES: HEMORRAGIA, EMBOLIA.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS
MUY FRECUENTES: SÍNDROME DE NEUMONÍA, IDIOPÁTICA, EPISTAXIS.
FRECUENTES: EDEMA PULMONAR, TOS, NEUMONITIS.
POCO FRECUENTES: HIPOXIA.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES
MUY FRECUENTES: NÁUSEAS, ESTOMATITIS, ESOFAGITIS, VÓMITOS, DIARREA, DISPEPSIA, DOLOR ABDOMINAL, ENTERITIS, COLITIS.
FRECUENTES: ESTREÑIMIENTO, PERFORACIÓN DIGESTIVA ÍLEO.
POCO FRECUENTES: ÚLCERA DIGESTIVA.

TRASTORNOS HEPATOBILIARES
MUY FRECUENTES: ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA, HEPATOMEGALIA, ICTERICIA.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO
MUY FRECUENTES: EXANTEMA, PRURITO Y ALOPECIA.
FRECUENTES: ERITEMA.
POCOS FRECUENTES: TRASTORNOS DE LA PIGMENTACIÓN, PSORIASIS ERITRODÉRMICA.

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

FRECUENCIA NO CONOCIDA: REACCIONES CUTÁNEAS TÓXICAS GRAVES, INCLUYENDO CASOS DE SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA.

TRASTORNOS MUSCOLOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO.
MUY FRECUENTES: DOLOR DE ESPALDA, MIALGIA, ARTRALGIA.

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS
MUY FRECUENTES: CISTITIS HEMORRÁGICA
FRECUENTES: DISURIA, OLIGURIA, INSUFICIENCIA RENAL, CISTITIS, HEMATURIA.

TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA
MUY FRECUENTES: AZOOSPERMIA, AMENORREA, HEMORRAGIA VAGINAL.
FRECUENTES: SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS, INFERTILIDAD FEMENINA, INFERTILIDAD MASCULINA.

TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN
MUY FRECUENTES: PIREXIA, ASTENIA, ESCALOFRÍOS, EDEMA GENERALIZADO, INFLAMACIÓN EN EL PUNTO DE INYECCIÓN, DOLOR EN EL PUNTO DE INYECCIÓN, INFLAMACIÓN DE LAS MUCOSAS.
FRECUENTES: DOLOR MULTIORGÁNICO, DOLOR.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS
MUY FRECUENTES: AUMENTO DE PESO, ELEVACIÓN DE LA BILIRRUBINA EN SANGRE, TRANSAMINASAS ELEVADAS, AUMENTO DE LA AMILASA EN SANGRE.
FRECUENTES: ELEVACIÓN DE LA CREATININA EN SANGRE, ELEVACIÓN DE LA UREA EN SANGRE, ELEVACIÓN DE LA GAMMA-GLUTAMIL-TRANSFERASA, AUMENTO DE LA FOSFATASA ALCALINA EN SANGRE, AUMENTO DE LA ASPARTATO-AMINOTRANSFERASA.

POBLACIÓN PEDIÁTRICA
LAS REACCIONES ADVERSAS CONSIDERADAS AL MENOS POSIBLEMENTE RELACIONADAS CON LOS TRATAMIENTOS DE ACONDICIONAMIENTO QUE CONTIENEN TIOTEPA Y NOTIFICADAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN MÁS DE UN CASO AISLADO SE INDICAN EN LA SIGUIENTE TABLA CLASIFICADAS POR SISTEMAS Y ÓRGANOS Y POR FRECUENCIA. LAS REACCIONES ADVERSAS SE ENUMERAN EN ORDEN DECRECIENTE DE GRAVEDAD DENTRO DE CADA INTERVALO DE FRECUENCIA. LAS FRECUENCIAS SE DEFINEN COMO: MUY FRECUENTES ($\geq 1/10$), FRECUENTES ($\geq 1/100$ A $<1/10$), POCO FRECUENTES ($\geq 1/1000$ A $<1/100$), RARAS ($\geq 1/10000$ A $<1/1000$), MUY RARAS ($<1/10000$) Y FRECUENCIA NO CONOCIDA (NO PUEDE ESTIMARSE A PARTIR DE LOS DATOS DISPONIBLES).

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS
INFECCIONES E INFESTACIONES:
MUY FRECUENTES: MAYOR PROPENSIÓN A LAS INFECCIONES, SEPTICEMIA.
FRECUENTES: PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA.

NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS):

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

FRECUENTES: SEGUNDA NEOPLASIA MALIGNA RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO.

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO:
MUY FRECUENTES: TROMBOCITOPENIA, NEUTROPENIA FEBRIL, ANEMIA, PANCITOPENIA, GRANULOCITOPENIA.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO
MUY FRECUENTES: ENFERMEDAD AGUDA DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED, ENFERMEDAD CRÓNICA DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED.

TRASTORNOS ENDOCRINOS
MUY FRECUENTES: HIPOPITUITARISMO, HIPOGONADISMO, HIPOTIROIDISMO.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN
MUY FRECUENTES: ANOREXIA, HIPERGLUCEMIA.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
MUY FRECUENTES: CAMBIOS EN EL ESTADO MENTAL.
FRECUENTES: TRASTORNO MENTAL DEBIDO AL ESTADO GENERAL DEL PACIENTE.

TRASTORNO DEL SISTEMA NERVIOSO
MUY FRECUENTES: CEFALEA, ENCEFALOPATÍA, CONVULSIONES, HEMORRAGIA CEREBRAL, DÉFICIT DE MEMORIA, PARESIA.
FRECUENTES: ATAXIA.
FRECUENCIA NO CONOCIDA: LEUCO-ENCEFALOPATÍA.

TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO
MUY FRECUENTES: DETERIORO DE LA AUDICIÓN.

TRASTORNOS CARDIACOS
MUY FRECUENTES: PARADA CARDIACA
FRECUENTES: INSUFICIENCIA CARDIOVASCULAR, INSUFICIENCIA CARDIACA.

TRASTORNOS VASCULARES
MUY FRECUENTES: HEMORRAGIA
FRECUENTES: HIPERTENSIÓN
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS
MUY FRECUENTES: NEUMONITIS
FRECUENTES: SÍNDROME DE NEUMONÍA IDEOPÁTICA, HEMORRAGIA PULMONAR, EDEMA PULMONAR, EPISTAXIS, HIPOXIA, PARADA RESPIRATORIA.
FRECUENCIA NO CONOCIDA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES
MUY FRECUENTE: NÁUSEAS, ESTOMATITIS, VÓMITOS, DIARREA, DOLOR ABDOMINAL.
FRECUENTES: ENTERITIS, OBSTRUCCIÓN INTESTINAL.

TRASTORNOS HEPATOBILIARES
MUY FRECUENTES: ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA.
FRECUENTES: INSUFICIENCIA HEPÁTICA.

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO
MUY FRECUENTES: EXANTEMA, ERITEMA, DESCAMACIÓN, TRASTORNOS DE LA PIGMENTACIÓN.

FRECUENCIA NO CONOCIDA: REACCIONES CUTÁNEAS TÓXICAS GRAVES, INCLUYENDO CASOS DE SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NNECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO
FRECUENTES: RETRASO DEL CRECIMIENTO.

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS
MUY FRECUENTES: TRASTORNOS DE LA VEJIGA
FRECUENTES: INSUFICIENCIA RENAL, CISTITIS HEMORRÁGICA

TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN
MUY FRECUENTES: PIREXIA, INFLAMACIÓN DE LAS MUCOSAS, DOLOR, FALLO MULTIORGÁNICO.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS
MUY FRECUENTES: ELEVACIÓN DE LA BILIRRUBINA EN SANGRE, TRANSAMINASAS ELEVADAS, ELEVACIÓN DE LA CREATININA EN SANGRE, AUMENTO DE LAS ASPARTATO-AMINOTRANSFERASA, AUMENTO DE LA ALANINA-AMINOTRANSFERASA.
FRECUENTES: ELEVACIÓN DE LA UREA EN SANGRE, VALORES ANORMALES DE ELECTROLITOS EN SANGRE, AUMENTO DEL COCIENTE DE TIEMPO DE PROTROMBINA.

INTERACCIONES:

INTERACCIONES ESPECÍFICAS CON TIOTEPA
NO DEBE ADMINISTRARSE UNA VACUNA DE VIRUS VIVOS O BACTERIANA A LOS PACIENTES QUE ESTÉN RECIBIENDO UN FÁRMACO QUIMIOTERÁPICO INMUNOSUPRESOR Y HASTA QUE HAYAN TRANSCURRIDO AL MENOS 3 MESES DESDE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO Y LA VACUNACIÓN.

LA TIOTEPA PARECE METABOLIZARSE A TRAVÉS DE CYP2B6 Y CYP3A4. LA ADMINISTRACIÓN CONJUNTA DE INHIBIDORES DE CYP2B6 (COMO CLOPIDOGREL Y TICLOPIDINA) O CYP3A4 (COMO ANTIMICÓTICOS AZÓLICOS, MACRÓLIDOS COMO ERITROMICINA, CLARITROMICINA O TELITROMICINA E INHIBIDORES DE LA PROTEASA) PUEDE AUMENTAR LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE TIOTEPA Y REDUCIR LA CONCENTRACIÓN DEL METABOLITO ACTIVO TEPA. LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE INDUCTORES DEL CITOCROMO P450 (COMO RIFAMPICINA, CARBAMAZEPINA O FENOBARBITAL) PUEDE ACELERAR EL METABOLISMO DE LA TIOTEPA Y AUMENTAR LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DEL METABOLITO ACTIVO. POR CONSIGUIENTE, DURANTE EL USO CONCOMITANTE DE TIOTEPA Y ESTOS MEDICAMENTOS, LOS PACIENTES DEBEN SOMETERSE A UNA ESTRECHA VIGILANCIA MÉDICA.

LA TIOTEPA ES UN INHIBIDOR DÉBIL DE LA CYP2B6 Y, POR TANTO, PUEDE AUMENTAR LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE SUSTANCIAS METABOLIZADAS POR CYP2B6, COMO IFOSFAMIDA, TAMOXIFENO, BUPROPIÓN, EFAVIRENZ Y CICLOFOSFAMIDA. CYP2B6 CATALIZA LA CONVERSIÓN METABÓLICA DE CICLOFOSFAMIDA A SU FORMA ACTIVA 4-HIDROXICICLOFOSFAMIDA (4-OHCP) Y, POR TANTO, LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE TIOTEPA PUEDE OCASIONAR UN DESCENSO DE LAS CONCENTRACIONES DE LA FORMA ACTIVA 4-OHCP. ASÍ PUES, LOS

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

PACIENTES QUE RECIBAN TRATAMIENTO SIMULTÁNEO CON TIOTEPA Y ESTOS MEDICAMENTOS DEBEN SOMETERSE A VIGILANCIA MÉDICA.

CONTRAINDICACIÓN DE USO CONCOMITANTE

VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA: RIESGO DE ENFERMEDAD GENERALIZADA MORTAL INDUCIDA POR LA VACUNA.

EN GENERAL, NO DEBE ADMINISTRARSE UNA VACUNA DE VIRUS VIVOS O BACTERIANA A PACIENTES QUE ESTÉN RECIBIENDO UN FÁRMACO QUIMIOTERÁPICO INMUNOSUPRESOR Y HASTA QUE HAYAN TRANSCURRIDO AL MENOS 3 MESES DESDE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO Y LA VACUNACIÓN.

NO SE RECOMIENDA EL USO CONCOMITANTE CON VACUNAS DE VIRUS VIVOS ATENUADOS (EXCEPTO FIEBRE AMARILLA): RIESGO DE ENFERMEDAD SISTÉMICA POTENCIALMENTE MORTAL. ESTE RIESGO AUMENTA EN PACIENTES QUE YA ESTÁN INMUNODEPRIMIDOS POR LA ENFERMEDAD SUBYACENTE.

EN SU LUGAR, Y SIEMPRE QUE SEA POSIBLE, DEBE USARSE UNA VACUNA DE VIRUS INACTIVADOS (POLIOMIELITIS).

FENITOÍNA: RIESGO DE EXACERBACIÓN DE CONVULSIONES COMO CONSECUENCIA DE LA DISMINUCIÓN DE LA ABSORCIÓN DIGESTIVA DE FENITOÍNA POR EFECTO DEL MEDICAMENTO CITOTÓXICO O RIESGO DE AUMENTO DE LA TOXICIDAD Y PÉRDIDA DE EFICACIA DEL MEDICAMENTO CITOTÓXICO DEBIDO AL AUMENTO DEL METABOLISMO HEPÁTICO POR EFECTO DE LA FENITOÍNA.

USO CONCOMITANTE QUE DEBE TENERSE EN CUENTA CICLOSPORINA, TACROLIMUS: INMUNOSUPRESIÓN EXCESIVA CON RIESGO DE LINFOPROLIFERACIÓN.

LOS QUIMIOTERÁPICOS ALQUILANTES, ENTRE ELLOS LA TIOTEPA, INHIBEN LA PSEUDOCOLINESTERASA PLASMÁTICA ENTRE UN 35 % Y UN 70 %. LA ACCIÓN DE LA SUCCINILCOLINA PUEDE PROLONGARSE DE 5 A 15 MINUTOS. NO SE ACONSEJA LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE TIOTEPA Y CICLOFOSFAMIDA CUANDO AMBOS MEDICAMENTOS FORMEN PARTE DEL MISMO TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO. TEPACITOX® DEBE ADMINISTRARSE UNA VEZ FINALIZADA CUALQUIER PERFUSIÓN DE CICLOFOSFAMIDA. EL USO CONCOMITANTE DE TIOTEPA Y OTROS MIELODEPRESORES O MIELOTÓXICOS (COMO CICLOFOSFAMIDA, MELFALÁN, BUSULFÁN, FLUDARABINA, TREOSULFANO) PUEDE POTENCIAR EL RIESGO DE REACCIONES ADVERSAS HEMATOLÓGICAS POR SOLAPAMIENTO DE LOS PERFILES DE TOXICIDAD DE ESTOS MEDICAMENTOS. INTERACCIÓN COMÚN A TODOS LOS MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS EL AUMENTO DEL RIESGO TROMBÓTICO EN PRESENCIA DE NEOPLASIA MALIGNA HACE CON FRECUENCIA NECESARIO EL USO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE. LA GRAN VARIABILIDAD INTRAINDIVIDUAL EN EL ESTADO DE COAGULACIÓN DURANTE EL PROCESO CANCEROSO Y LA POSIBLE INTERACCIÓN ENTRE LOS ANTICOAGULANTES ORALES Y LA QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA HACEN NECESARIO, CUANDO SE DECIDE TRATAR AL PACIENTE CON ANTICOAGULANTES ORALES, AUMENTAR LA FRECUENCIA DE LOS CONTROLES DEL INR (COCIENTE INTERNACIONAL NORMALIZADO).

DOSIFICACION Y GRUPO ETAREO:

LA ADMINISTRACIÓN DE THIOTEPA RIEMSER DEBE SER SUPERVISADA POR UN MÉDICO CON EXPERIENCIA EN TRATAMIENTOS DE ACONDICIONAMIENTO ANTES DE UN TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE

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

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

HEMATOPOYÉTICAS.TEPACITOX® SE ADMINISTRA EN DOSIS DIFERENTES, EN COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS O TUMORES SÓLIDOS ANTES DE UN TCMH.

LA POSOLOGÍA RECOMENDADA DE TEPACITOX® EN PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS DEPENDE DEL TIPO DE TCMH (AUTÓLOGO O ALOGÉNICO) Y LA ENFERMEDAD.

ADULTOS

TCMH AUTÓLOGO

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

LA DOSIS RECOMENDADA EN LAS ENFERMEDADES

HEMATOLÓGICAS VARÍA ENTRE 125MG/M2/DÍA

(3,38MG/KG/DÍA) Y 300MG/M2/DÍA (8,10MG/KG/DÍA) MEDIANTE

UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 2 A

4 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO

DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS

MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA

DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 900 MG/M2 (24,32

MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE

ACONDICIONAMIENTO.

LINFOMA

LA DOSIS RECOMENDADA VARÍA ENTRE 125MG/M2/DÍA

(3,38MG/KG/DÍA) Y 300MG/M2/DÍA (8,10 MG/KG/DÍA) MEDIANTE

UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 2 A

4 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO

DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS

MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA

DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 900 MG/M2 (24,32

MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE

ACONDICIONAMIENTO.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 185MG/M2/DÍA (5 MG/KG/DÍA)

MEDIANTE UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA

DURANTE 2 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH

AUTÓLOGO, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA

MÁXIMA DE 370 MG/M2 (10MG/KG), DURANTE TODO EL

TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

MIELOMA MÚLTIPLE

LA DOSIS RECOMENDADA VARÍA ENTRE 150 MG/M2/DÍA

(4,05MG/KG/DÍA) Y 250 MG/M2/DÍA (6,76 MG/KG/DÍA) MEDIANTE

UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 3

DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO

DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS

MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA

DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 750 MG/M2 (20,27

MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE

ACONDICIONAMIENTO.

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

TUMORES SÓLIDOS

LA DOSIS RECOMENDADA EN LOS TUMORES SÓLIDOS VARÍA ENTRE 120 MG/M²/DÍA (3,24 MG/KG/DÍA) Y 250 MG/M²/DÍA (6,76 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN UNA O DOS PERFUSIONES DIARIAS, ADMINISTRADAS DURANTE 2 A 5 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 800 MG/M² (21,62 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

CÁNCER DE MAMA

LA DOSIS RECOMENDADA VARÍA ENTRE 120 MG/M²/DÍA (3,24 MG/KG/DÍA) Y 250 MG/M²/DÍA (6,76 MG/KG/DÍA) MEDIANTE UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 3 A 5 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 800 MG/M² (21,62 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

TUMORES DEL SNC

LA DOSIS RECOMENDADA VARÍA ENTRE 125 MG/M²/DÍA (3,38 MG/KG/DÍA) Y 250 MG/M²/DÍA (6,76 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN UNA O DOS PERFUSIONES DIARIAS, ADMINISTRADAS DURANTE 3 A 4 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 750 MG/M² (20,27 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

CÁNCER DE OVARIO

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 250 MG/M²/DÍA (6,76 MG/KG/DÍA) MEDIANTE UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 2 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 500 MG/M² (13,51 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

A DOSIS RECOMENDADA VARÍA ENTRE 150 MG/M²/DÍA (4,05 MG/KG/DÍA) Y 250 MG/M²/DÍA (6,76 MG/KG/DÍA) MEDIANTE UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 3 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 750 MG/M² (20,27 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

TCMH ALOGÉNICO

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

LA DOSIS RECOMENDADA EN LAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS VARÍA ENTRE 185 MG/M2/DÍA (5 MG/KG/DÍA) Y 481 MG/M2/DÍA (13 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN UNA O DOS PERFUSIONES DIARIAS, ADMINISTRADAS DURANTE 1 A 3 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 555 MG/M2 (15 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

LINFOMA

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 370 MG/M2/DÍA (10 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN DOS PERFUSIONES DIARIAS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 370 MG/M2 (10 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

MIELOMA MÚLTIPLE

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 185 MG/M2/DÍA (5 MG/KG/DÍA) MEDIANTE UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 185 MG/M2 (5 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

LEUCEMIA

LA DOSIS RECOMENDADA VARÍA ENTRE 185 MG/M2/DÍA (5 MG/KG/DÍA) Y 481 MG/M2/DÍA (13 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN UNA O DOS PERFUSIONES DIARIAS, ADMINISTRADAS DURANTE 1 A 2 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 555 MG/M2 (15 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

TALASEMIA

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 370 MG/M2/DÍA (10 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN DOS PERFUSIONES DIARIAS, ADMINISTRADAS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 370 MG/M2 (10 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

TCMH AUTÓLOGO

TUMORES SÓLIDOS

LA DOSIS RECOMENDADA EN LOS TUMORES SÓLIDOS VARÍA ENTRE 150 MG/M2/DÍA (6 MG/KG/DÍA) Y 350 MG/M2/DÍA (14 MG/KG/DÍA) MEDIANTE UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 2 A 3 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 1050 MG/M2 (42 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

TUMORES DEL SNC

LA DOSIS RECOMENDADA VARÍA ENTRE 250 MG/M2/DÍA (10 MG/KG/DÍA) Y 350 MG/M2/DÍA (14 MG/KG/DÍA) MEDIANTE UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 3 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH AUTÓLOGO DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL

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

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ACUMULADA MÁXIMA DE 1050 MG/M2 (42 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

TCMH ALOGÉNICO

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

LA DOSIS RECOMENDADA EN LAS ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS VARÍA ENTRE 125 MG/M2/DÍA (5 MG/KG/DÍA) Y 250 MG/M2/DÍA (10 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN UNA O DOS PERFUSIONES DIARIAS, ADMINISTRADAS DURANTE 1 A 3 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO DEPENDIENDO DE LA COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 375 MG/M2 (15 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

LEUCEMIA

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 250 MG/M2/DÍA (10 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN DOS PERFUSIONES DIARIAS, ADMINISTRADAS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 250 MG/M2 (10 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

TALASEMIA

LA DOSIS RECOMENDADA VARÍA ENTRE 200 MG/M2/DÍA (8 MG/KG/DÍA) Y 250 MG/M2/DÍA (10 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN DOS PERFUSIONES DIARIAS, ADMINISTRADAS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 250 MG/M2 (10 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

CITOPENIA REFRACTARIA

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 125 MG/M2/DÍA (5 MG/KG/DÍA) MEDIANTE UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 3 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 375 MG/M2 (15 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 125 MG/M2/DÍA (5 MG/KG/DÍA) MEDIANTE UNA SOLA PERFUSIÓN DIARIA, ADMINISTRADA DURANTE 2 DÍAS CONSECUTIVOS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 250 MG/M2 (10 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

ANEMIA FALCIFORME

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 250 MG/M2/DÍA (10 MG/KG/DÍA) DIVIDIDA EN DOS PERFUSIONES DIARIAS, ADMINISTRADAS ANTES DE UN TCMH ALOGÉNICO, SIN SOBREPASAR LA DOSIS TOTAL ACUMULADA MÁXIMA DE 250 MG/M2 (10 MG/KG), DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

POBLACIONES ESPECIALES

INSUFICIENCIA RENAL

NO SE HAN REALIZADO ESTUDIOS EN PACIENTES CON

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

INSUFICIENCIA RENAL. DADO QUE LA TIOTEPA Y SUS METABOLITOS SE EXCRETAN MUY POCO EN LA ORINA, NO SE RECOMIENDA MODIFICAR LA DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL LEVE O MODERADA. NO OBSTANTE, SE ACONSEJA PRECAUCIÓN.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA
LA TIOTEPA NO SE HA ESTUDIADO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA. COMO LA TIOTEPA SE METABOLIZA PRINCIPALMENTE EN EL HÍGADO, SE ACONSEJA ADMINISTRARLA CON PRECAUCIÓN A PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA PREEXISTENTE, SOBRE TODO SI ES GRAVE. NO SE RECOMIENDA MODIFICAR LA DOSIS EN LOS PACIENTES CON ALTERACIONES

TRANSITORIAS DE LOS PARÁMETROS HEPÁTICOS.
PACIENTES DE EDAD AVANZADA
LA ADMINISTRACIÓN DE TIOTEPA NO SE HA ESTUDIADO ESPECÍFICAMENTE EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. SIN EMBARGO, EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS REALIZADOS, UNA PROPORCIÓN DE PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS RECIBIÓ LA MISMA DOSIS ACUMULADA QUE LOS DEMÁS PACIENTES. NO SE CONSIDERÓ NECESARIO NINGÚN AJUSTE DE LA DOSIS.

OBSERVACIONES:

LAS CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NÚMERO DE LOTE. EL TITULAR, ENVASADOR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO ADQUIEREN LA OBLIGACIÓN DE MANTENER DURANTE LA VIGENCIA DEL MISMO LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIA PRIMA 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 LA INFORMACIÓN CIENTÍFICA, PROMOCIONAL O PUBLICITARIA SOBRE LOS MEDICAMENTOS DEBERÁ SER REALIZADA CON ARREGLO A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO Y 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, DE MODO QUE NO OCULTE LA INFORMACIÓN APROBADA EN LOS ARTES.

**VIDA UTIL DEL
MEDICAMENTO RECONSTITUIDO
Y DILUIDO:**

Al ser reconstituido con 1,5 ml de agua estéril para inyección, almacenado a 2°C +/- 8°C es estable por 8 horas. Al ser diluido a concentraciones de 0,5 y 1mg/ml con cloruro de sodio al 0,9% es estable por 24 horas almacenado a 2°C +/- 8°C.

VIDA ÚTIL:

18 meses a partir de la fecha de fabricación.

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

RESOLUCIÓN No. 2024022541 DE 20 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección 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 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**CONDICIONES DE
ALMACENAMIENTO:**

ALMACENAR A TEMPERATURA DE 2°C - 8°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL. NO CONGELAR.

EXPEDIENTE NO.:

20218314

RADICACIÓN NO.:

20211277888

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20231211340 del 09/08/2023 (folios 363-364) para la presentación comercial aprobada, en los cuales debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR el Inserto versión 01 julio 2022, allegado mediante radicado No. 20231211340 del 09/08/202, (Folios 342-362) el cual corresponde con la información aprobada en el Acta No.09 de fecha 2022, numeral 3.1.5.5 de la SEM.

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución se soportó, para 03 lotes (industriales), con estudios acelerados con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3 y 6 meses bajo condiciones de Temperatura y humedad de (25°C +/- 2°C, 60+/-5% HR) y naturales con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12 y 18 meses bajo condiciones de Temperatura (5°C +/- 3°C). Por lo tanto, se recuerda al interesado que debe continuar con los estudios de estabilidad (On-going) como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la resolución 1160 de 2016.

ARTÍCULO SEXTO: 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 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 la presente Resolución 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.

ARTÍCULO SEPTIMO. - La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 20 de Mayo de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: bgabaldonm Revisó: cordina_medicamentos