

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

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20211081342 de 27/04/2021, el señor Oscar Fernando Otálora Gómez actuando en calidad de Representante Legal de HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., solicita concesión de Registro Sanitario para el producto TRIOXIDO DE ARSENICO 10 mg/mL SOLUCION INYECTABLE, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, a favor de la Sociedad que representa.

Que mediante Auto No. 2023012105 de 14/11/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos requirió aclarar información relacionada con:

1. Presentaciones comerciales
2. Especificaciones de calidad para los excipientes
3. Artes de material de envase y empaque
4. Certificado de BPM del fabricante
5. Identificador único de medicamentos

Que mediante escrito No. 20211127692 de 30/06/2021, el señor Oscar Fernando Otálora Gómez actuando en calidad de Representante Legal de HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C. presentó alcance al radicado 20211081342 en el sentido de allegar el CPP y traducción oficial del producto de la referencia.

Que mediante escrito No. 20211134512 de 09/07/2021, el señor Oscar Fernando Otálora Gómez actuando en calidad de Representante Legal de HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C. presentó anexo al expediente 20201590 en el sentido de actualizar la solicitud inicial de concesión de registro sanitario a la marca TERAXUN® 10 mg/10 mL SOLUCION INYECTABLE

Que mediante escrito No. 20221100622 de 31/05/2022, el señor Oscar Fernando Otálora Gómez actuando en calidad de Representante Legal de HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C. presentó alcance al radicado 20211081342 en el sentido de allegar certificado de BPM actualizada con traducción oficial e información sobre proveedor adicional del flip-off.

Que mediante escrito No. 20241034991 de 15/02/2024, el señor Juan Guillermo Córdoba Correa actuando en calidad de Representante Legal de HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C. presentó respuesta al mencionado auto.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20211081342 de 27/04/2021, como respuesta al auto radicado No. 20241034991 de 15/02/2024 y demás información allegada en los alcances y anexos, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante certificado No. DE_BY_04_GMP-2023-0123 expedido por la autoridad competente de Alemania, autorizó al fabricante Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH. ubicado en Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH Pfaffenrieder Straße 5, 82515 Wolfratshausen, Alemania, se certifican las áreas requeridas para el producto de la referencia, con vigencia hasta el 09/09/2025

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que revisada la base de datos del INVIMA, las Buenas Prácticas de Manufactura del acondicionador LOGIS PHARMA 360 S.A.S. ubicado Calle 23 Nro. 116-31, Centro Empresarial Puerto Central, Bodegas 15, 17 y 18 (Fontibón), Bogotá D.C fueron emitidas por este Instituto, con una vigencia hasta el 01/10/2024, conforme a la Resolución No. 2021039064 de 09/09/2021, en el que se certifican las áreas requeridas para el producto de la referencia.

Que mediante escrito No. 20211134512 de 09/07/2021, con el cual se presentó anexo al expediente 20201590, el interesado actualiza la solicitud inicial de concesión de registro sanitario, en el sentido de informar que el nombre del producto se cambió a TERAXUN® 10 mg/10 mL SOLUCION INYECTABLE, allegando la siguiente información:

Certificado de Registro de Signo Distintivo No. 591793 para la marca TERAXUN®, artes del material de empaque (caja plegadiza y etiqueta) con la inclusión de la marca TERAXUN® e inserto versión 1, al cual únicamente se le actualizó el nombre del producto, la demás información continúa siendo la misma incluida en la radicación 20211081342.

Que la marca nominativa TERAXUN® se encuentra registrada en la clase No. 5 de Productos farmacéuticos en la Superintendencia de Industria y Comercio, a favor de HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.con vigencia hasta el 28 de abril de 2028.

Que se evidencian por parte de este despacho, los estudios de estabilidad natural de 3 lotes, en condiciones de zona climática IV (30°C ± 2°C, 65% ± 5% HR) que cubren 36 meses, tiempo durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones. Por lo anterior el tiempo de vida útil a otorgar al producto es de 36 meses.

Que el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora mediante correspondencia interna con No. de radicado 20233013030 de 19/10/2023, evidencia que la información farmacológica del inserto versión 1 para el producto en mención, allegado mediante radicado inicial No. 20211081342 y anexo al expediente 20211134512 del 09 de julio de 2021, coincide con lo aprobado en las siguientes actas de Comisión Revisora: Acta No. 22 de 2016 primera parte numeral 3.12.8 SEMPB, Acta No. 04 de 2011 numeral 3.13.35. SEMPB, Acta No. 11 de 2023 numeral 3.1.9.2 SEM

Que los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante escrito No. 20241034991 de 15/02/2024 como respuesta al auto, cumplen con lo mencionado en Decreto No. 843 de 2016 y 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. 6.0.0.0.N10, Acta No. 22 de 2016 primera parte numeral 3.12.8 SEMPB, Acta No. 11 de 2023 numeral 3.1.9.2 SEM y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO. Conceder REGISTRO SANITARIO

PRODUCTO: TERAXUN® 10 mg/10 mL SOLUCIÓN INYECTABLE,

REGISTRO SANITARIO No.: **INVIMA 2024M-0021395**

TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER

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

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

TITULAR: HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S. con domicilio en la Cra. 12 No. 96-81 Oficina 305 en BOGOTA - D.C.

FABRICANTE: HAUPT PHARMA WOLFRATSHAUSEN GMBH ubicado en Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH Pfaffenrieder Straße 5, 82515 Wolfratshausen, Alemania

IMPORTADOR: HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S. con domicilio en la Cra. 12 No. 96-81 Oficina 305 en BOGOTA - D.C.

ACONDICIONADOR: LOGIS PHARMA 360 S.A.S. ubicado Calle 23 Nro. 116-31, Centro Empresarial Puerto Central, Bodegas 15, 17 y 18 (Fontibón), Bogotá D.C.

VENTA: CON FORMULA FACULTATIVA

FORMA FARMACEUTICA: SOLUCION INYECTABLE

VIA ADMINISTRACIÓN: INTRAVENOSA

PRINCIPIO ACTIVO: Cada vial de 10mL contiene Trióxido de Arsénico 10 mg

PRESENTACIÓN COMERCIAL: CAJA PLEGADIZA CON 10 VIALES DE VIDRIO TIPO I CLARO, CON TAPÓN DE GOMA DE BROMOBUTILO DE COLOR GRIS Y CON SELLO FLIP OFF DE ALUMINIO CON DISCO DE POLIPROPILENO, CONTENIENDO 10ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE

INDICACIONES: INDUCCIÓN DE REMISIÓN Y CONSOLIDACIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA REINCIDENTE (APL)

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:

CONTRAINDICACIONES:
PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD AL ARSÉNICO O A CUALQUIER COMPONENTE DE LA FORMULACIÓN.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
O ANORMALIDADES ECG
O SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN DE APL
O NEUROPATÍA PERIFÉRICA
O HIPERLEUCOCITOSIS
O PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA
O EMBARAZO

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:
LOS PACIENTES CON APL CLÍNICAMENTE INESTABLE TIENEN UN MAYOR RIESGO Y NECESITARÁN UN CONTROL MAS FRECUENTE

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

DE LOS NIVELES DE ELECTROLITOS Y DE GLUCEMIA, AL IGUAL QUE PRUEBAS MÁS FRECUENTES DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS, HEPÁTICOS, RENALES Y DE COAGULACIÓN.

SÍNDROME DE ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA (SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN DE APL)

EL 27% DE LOS PACIENTES CON APL, EN LOS CASOS RECIDIVANTES/REFRACTARIOS, TRATADOS CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO HAN MOSTRADO SÍNTOMAS SIMILARES A LOS OBSERVADOS EN UN SÍNDROME DENOMINADO ÁCIDO RETINOICO-LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (AR-APL) O SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN DE APL, CARACTERIZADO POR FIEBRE, DISNEA, AUMENTO DE PESO, INFILTRADOS PULMONARES Y DERRAMES PLEURALES O PERICÁRDICOS, CON O SIN LEUCOCITOSIS. ESTE SÍNDROME PUEDE PRODUCIR LA MUERTE. EN PACIENTES CON APL DE NUEVO DIAGNÓSTICO TRATADOS CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO Y ÁCIDO ALL-TRANS-RETINOICO (ATRA), EL SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN DE APL FUE OBSERVADO EN EL 19%, INCLUYENDO 5 CASOS GRAVES. AL APARECER LOS PRIMEROS SIGNOS INDICADORES DEL SÍNDROME (FIEBRE SIN EXPLICACIÓN, DISNEA Y/O AUMENTO DE PESO, HALLAZGOS ANORMALES EN LA AUSCULTACIÓN TORÁCICA O ALTERACIONES RADIOLÓGICAS), SE DEBE INTERRUMPIR, TEMPORALMENTE, EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO Y SE DEBE INICIAR INMEDIATAMENTE EL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES A DOSIS ALTAS (10 MG DE DEXAMETASONA POR VÍA INTRAVENOSA, DOS VECES AL DÍA) INDEPENDIENTEMENTE DEL RECUENTO LEUCOCITARIO Y SE DEBE CONTINUAR DURANTE AL MENOS 3 DÍAS O MÁS, HASTA QUE CEDAN LOS SIGNOS Y LOS SÍNTOMAS. SI SE JUSTIFICA/REQUIERE CLÍNICAMENTE, TAMBIÉN SE RECOMIENDA UN TRATAMIENTO DIURÉTICO CONCOMITANTE. LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES NO REQUIEREN INTERRUPCIÓN PERMANENTE DEL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO DURANTE EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN DE APL. TAN PRONTO COMO LOS SIGNOS Y LOS SÍNTOMAS HAYAN REMITIDO, SE PUEDE REANUDAR EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO AL 50% DE LA DOSIS PREVIA DURANTE LOS 7 PRIMEROS DÍAS. A PARTIR DE ENTONCES, SI NO EMPEORA LA TOXICIDAD PREVIA, EL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO SE PODRÍA REANUDAR A LA DOSIS COMPLETA. SI REAPARECIERAN LOS SÍNTOMAS, EL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO SE DEBE REDUCIR A LA DOSIS PREVIA. CON EL FIN DE EVITAR EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN DE APL DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN, SE PODRÁ ADMINISTRAR PREDNISONA (0,5 MG/KG DE PESO CORPORAL POR DÍA DURANTE TODO EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN) DESDE EL PRIMER DÍA DE USO DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO HASTA EL FINAL DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES CON APL. SE RECOMIENDA NO AÑADIR QUIMIOTERAPIA AL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES, YA QUE NO HAY EXPERIENCIA CON ESTEROIDES Y

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

QUIMIOTERAPIA DURANTE EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA OCASIONADO POR EL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO. LA EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN INDICA QUE SE PUEDE PRODUCIR UN SÍNDROME PARECIDO EN LOS PACIENTES CON OTROS TIPOS DE CÁNCER. LA MONITORIZACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE ESTOS PACIENTES DEBE LLEVARSE A CABO TAL Y COMO SE HA DESCRITO ANTERIORMENTE.

ALTERACIONES EN EL ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)
EL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO PUEDE PROLONGAR EL INTERVALO Q-T Y PRODUCIR UN BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR COMPLETO. LA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-T PUEDE PRODUCIR ARRITMIA VENTRICULAR EN "TORSADES DE POINTES" QUE PUEDE PRODUCIR LA MUERTE. EL TRATAMIENTO PREVIO CON ANTRACICLINAS PUEDE AUMENTAR EL RIESGO DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-T. EL RIESGO DE TAQUICARDIA VENTRICULAR EN "TORSADES DE POINTES" ESTÁ RELACIONADO CON EL GRADO DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-T, ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE MEDICAMENTOS QUE PROLONGAN EL INTERVALO Q-T (TALES COMO ANTIARRÍTMICOS DE CLASE IA Y III, (P. EJ. QUINIDINA, AMIODARONA, SOTALOL, DOFETILIDA), ANTIPSICÓTICOS (P. EJ. TIORIDAZINA), ANTIDEPRESIVOS (P. EJ. AMITRIPTILINA), ALGUNOS MACRÓLIDOS (P. EJ. ERITROMICINA), ALGUNOS ANTIHISTAMÍNICOS (P. EJ. TERFENADINA Y ASTEMIZOL), ALGUNOS ANTIBIÓTICOS DERIVADOS DE LA QUINOLONA (P. EJ. ESPARFLOXACINO) Y OTROS MEDICAMENTOS INDIVIDUALES CONOCIDOS POR AUMENTAR EL INTERVALO Q-T (P. EJ. CISAPRIDA)), ANTECEDENTES DE TAQUICARDIA VENTRICULAR EN "TORSADES DE POINTES", PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-T PREEXISTENTE, INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA, ADMINISTRACIÓN DE DIURÉTICOS QUE PRODUZCAN PÉRDIDA DE POTASIO, AMFOTERICINA B O ENFERMEDADES QUE PUEDAN PRODUCIR HIPOCALEMIA O HIPOMAGNESEMIA. EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS, EN LOS CASOS RECIDIVANTES/REFRACTARIOS, EL 40% DE LOS PACIENTES TRATADOS CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO EXPERIMENTÓ POR LO MENOS UNA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-T CORREGIDO (Q-TC) MAYOR DE 500 MS. SE OBSERVÓ UNA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-TC ENTRE 1 Y 5 SEMANAS DESPUÉS DE LA PERFUSIÓN DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO, VOLVIENDO AL VALOR BASAL EN UN PLAZO DE 8 SEMANAS DESPUÉS DE LA PERFUSIÓN DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO. UNA PACIENTE (QUE RECIBIÓ MÚLTIPLES MEDICAMENTOS CONCOMITANTES, ENTRE LOS QUE SE INCLUÍA LA AMFOTERICINA B) SUFRIÓ TAQUICARDIA VENTRICULAR EN "TORSADES DE POINTES" ASINTOMÁTICA DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO POR RECAÍDA DE APL. EN

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

PACIENTES CON APL DE NUEVO DIAGNÓSTICO, EL 15,6% MOSTRÓ UNA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-TC CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO EN COMBINACIÓN CON ATRA. EN UN PACIENTE DE NUEVO DIAGNÓSTICO, EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN FUE INTERRUMPIDO POR UNA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-TC SEVERA Y ALTERACIONES DE LOS ELECTROLITOS EN EL TERCER DÍA DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN.

RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN DE ELECTROLITOS Y ECG

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO, SE REALIZARÁ UN ELECTROCARDIOGRAMA DE 12 DERIVACIONES JUNTO A UNA ANALÍTICA DE LOS ELECTROLITOS SÉRICOS (POTASIO, CALCIO Y MAGNESIO), ASÍ COMO DE LA CREATININA. SE CORREGIRÁN LAS ALTERACIONES PREEXISTENTES DE LOS ELECTROLITOS Y, SI ES POSIBLE, SE INTERRUMPIRÁN LOS MEDICAMENTOS QUE PROLONGUEN EL INTERVALO Q-T. DEBERÁ MONITORIZARSE A LOS PACIENTES QUE PRESENTEN FACTORES DE RIESGO DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-TC O FACTORES DE RIESGO DE TAQUICARDIA VENTRICULAR EN "TORSADES DE POINTES" MEDIANTE MONITORIZACIÓN CARDIACA CONTINUA (ECG). PARA UN INTERVALO Q-TC MAYOR DE 500 MS, DEBEN COMPLETARSE LAS MEDIDAS CORRECTORAS Y VOLVERSE A EVALUAR EL Q-TC CON ECG EN SERIE Y, SI ESTÁ DISPONIBLE, SE DEBE SOLICITAR EL CONSEJO DE UN ESPECIALISTA ANTES DE CONSIDERAR EL USO DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO. DURANTE EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO, LAS CONCENTRACIONES DE POTASIO SE MANTENDRÁN POR ENCIMA DE LOS 4 MEQ/L Y LAS DE MAGNESIO, POR ENCIMA DE 1,8 MG/DL. SE VOLVERÁN A EVALUAR AQUELLOS PACIENTES QUE ALCANCEN UN VALOR DEL INTERVALO Q-T ABSOLUTO > 500 MS Y SE EMPRENDERÁN LAS ACCIONES INMEDIATAS DIRIGIDAS A CORREGIR LOS FACTORES DE RIESGO CONCOMITANTES, SI LOS HUBIERA, AL MISMO TIEMPO QUE DEBE CONSIDERARSE EL RIESGO/BENEFICIO DE CONTINUAR FRENTE A SUSPENDER EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO. EN CASO DE SÍNCOPE, LATIDOS CARDÍACOS RÁPIDOS O IRREGULARES, DEBE HOSPITALIZARSE AL PACIENTE Y MONITORIZARSE DE FORMA CONTINUA, SE EVALUARÁN LOS ELECTROLITOS SÉRICOS, INTERRUMPIÉNDOSE TEMPORALMENTE EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO HASTA QUE EL INTERVALO Q-T DESCienda POR DEBAJO DE 460 MS, SE CORRIJAN LAS ALTERACIONES DE ELECTROLITOS Y REMITA EL SÍNCOPE Y EL LATIDO CARDÍACO IRREGULAR. DESPUÉS DE LA RECUPERACIÓN, SE DEBE REANUDAR EL TRATAMIENTO AL 50% DE LA DOSIS DIARIA PREVIA. SI LA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO Q-TC NO SE REPITE EN UN PLAZO DE 7 DÍAS DESDE EL REINICIO DEL TRATAMIENTO CON LA DOSIS REDUCIDA, EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ARSÉNICO SE PODRÁ REANUDAR EN DOSIS DE 0,11 MG/KG DE PESO CORPORAL AL DÍA DURANTE LA SEGUNDA SEMANA. LA DOSIS DIARIA SE PUEDE AUMENTAR, GRADUALMENTE, HASTA EL 100% DE LA DOSIS ORIGINAL SI NO SE PRODUCE LA PROLONGACIÓN. NO HAY DATOS SOBRE EL EFECTO DEL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO SOBRE EL INTERVALO Q-TC DURANTE LA PERFUSIÓN. DURANTE LA INDUCCIÓN Y LA CONSOLIDACIÓN, SE OBTENDRÁN ELECTROCARDIOGRAMAS DOS VECES POR SEMANA Y CON MAYOR FRECUENCIA EN LOS PACIENTES CLÍNICAMENTE INESTABLES.

HEPATOTOXICIDAD (GRADO 3 O SUPERIOR)

EN PACIENTES DE NUEVO DIAGNÓSTICO DE APL DE RIESGO BAJO A INTERMEDIO, EL 63,2% DESARROLLÓ EFECTOS TÓXICOS HEPÁTICOS DE GRADO 3 O 4 DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN O CONSOLIDACIÓN CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO EN COMBINACIÓN CON ATRA (VER SECCIÓN 4.8). SIN EMBARGO, LOS EFECTOS TÓXICOS DESAPARECIERON TRAS LA INTERRUPCIÓN TEMPORAL DEL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO, DE ATRA O DE AMBOS. EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO SE DEBE INTERRUMPIR, ANTES DE FINALIZAR LA TERAPIA PROGRAMADA, EN CUALQUIER MOMENTO QUE SE OBSERVE UN GRADO DE HEPATOTOXICIDAD DE GRADO 3 O SUPERIOR SEGÚN LOS CRITERIOS DE TOXICIDAD COMÚN DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER. TAN PRONTO COMO LA BILIRRUBINA Y/O LA AST Y/O LA FOSFATASA ALCALINA DESCENDAN POR DEBAJO DE 4 VECES SU NIVEL SUPERIOR NORMAL, EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO SE DEBE REANUDAR AL 50% DE LA DOSIS PREVIA DURANTE LOS PRIMEROS 7 DÍAS. A PARTIR DE ENTONCES, SI NO EMPEORA LA TOXICIDAD PREVIA, EL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO SE DEBE REANUDAR A LA DOSIS COMPLETA. SI LA HEPATOTOXICIDAD REAPARECE, EL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO SE DEBE INTERRUMPIR DEFINITIVAMENTE.

RETRASO Y MODIFICACIÓN DE LA DOSIS

EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO SE DEBE INTERRUMPIR TEMPORALMENTE ANTES DE FINALIZAR LA TERAPIA PROGRAMADA, EN CUALQUIER MOMENTO QUE SE OBSERVE UNA TOXICIDAD GRADO 3, G3, O SUPERIOR SEGÚN LOS CRITERIOS DE TOXICIDAD COMÚN DEL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER Y SE JUZGUE QUE ES POSIBLE QUE ESTÉ RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO.

ANALÍTICA

SE MONITORIZARÁN POR LO MENOS DOS VECES POR SEMANA LOS NIVELES DE ELECTROLITOS Y DE GLUCEMIA, AL IGUAL QUE PRUEBAS DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS, HEPÁTICOS, RENALES Y DE COAGULACIÓN, Y CON MAYOR FRECUENCIA EN LOS

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

PACIENTES CLÍNICAMENTE INESTABLES DURANTE LA FASE DE INDUCCIÓN, Y AL MENOS UNA VEZ POR SEMANA DURANTE LA FASE DE CONSOLIDACIÓN.

INSUFICIENCIA RENAL

SE RECOMIENDA PRECAUCIÓN EN EL USO DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL YA QUE NO HAY DATOS DISPONIBLES DE LOS DISTINTOS TIPOS DE INSUFICIENCIA RENAL. LA EXPERIENCIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL GRAVE ES INSUFICIENTE PARA DETERMINAR SI ES PRECISO UN AJUSTE DE LA DOSIS. NO SE HA ESTUDIADO EL USO DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO EN PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

SE RECOMIENDA PRECAUCIÓN EN EL USO DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA, YA QUE NO HAY DATOS DISPONIBLES DE LOS DISTINTOS TIPOS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y PUEDEN APARECER EFECTOS HEPATOTÓXICOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO VER INFORMACIÓN SOBRE HEPATOTOXICIDAD. LA EXPERIENCIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE ES INSUFICIENTE PARA DETERMINAR SI ES PRECISO UN AJUSTE DE LA DOSIS.

PACIENTES DE EDAD AVANZADA

HAY DATOS CLÍNICOS LIMITADOS SOBRE EL USO DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. DEBERÁN TOMARSE PRECAUCIONES EN ESTOS PACIENTES.

HIPERLEUCOCITOSIS

EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO HA SIDO ASOCIADO CON EL DESARROLLO DE HIPERLEUCOCITOSIS ($\geq 10 \times 10^3 / \mu\text{l}$) EN ALGUNOS PACIENTES CON APL RECIDIVANTE/REFRACTARIA. NO PARECIÓ EXISTIR UNA RELACIÓN ENTRE LOS RECUENTOS BASALES DE LEUCOCITOS Y EL DESARROLLO DE HIPERLEUCOCITOSIS, NI UNA CORRELACIÓN ENTRE EL RECUENTINICIAL Y LOS RECUENTOS MÁXIMOS DE LEUCOCITOS. LA HIPERLEUCOCITOSIS NO SE HA TRATADO NUNCA CON QUIMIOTERAPIA ADICIONAL, Y REMITIÓ AL CONTINUAR EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO. LOS RECUENTOS DE LEUCOCITOS DURANTE LA FASE DE CONSOLIDACIÓN NO FUERON TAN ALTOS COMO DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN, SIENDO $< 10 \times 10^3 / \mu\text{l}$, EXCEPTO EN UN PACIENTE QUE PRESENTÓ UN RECUENTO DE LEUCOCITOS DE $22 \times 10^3 / \mu\text{l}$ DURANTE LA CONSOLIDACIÓN. VEINTE PACIENTES (50%) CON APL RECIDIVANTE/REFRACTARIA EXPERIMENTARON LEUCOCITOSIS; SIN EMBARGO, EL RECUENTO LEUCOCITARIO, EN TODOS ESTOS

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

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

PACIENTES, DISMINUYÓ O SE NORMALIZÓ ANTES DE LA REMISIÓN EN LA MÉDULA ÓSEA Y NO FUE NECESARIA LA QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA O LEUCOFÉRESIS. EN PACIENTES DE NUEVO DIAGNÓSTICO DE APL DE RIESGO BAJO A INTERMEDIO, SE DESARROLLÓ EN 35 DE 74 PACIENTES (47%) LEUCOCITOSIS, DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN. NO OBSTANTE, TODOS LOS CASOS FUERON TRATADOS CON ÉXITO MEDIANTE TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA.

EN PACIENTES DE NUEVO DIAGNÓSTICO Y CON APL RECIDIVANTE/REFRACTARIA QUE DESARROLLEN LEUCOCITOSIS CONTINUA TRAS EL INICIO DEL TRATAMIENTO SE DEBE ADMINISTRAR HIDROXIUREA. LA HIDROXIUREA SE DEBE CONTINUAR, A UNA DOSIS COMO PARA MANTENER EL RECUENTO DE LEUCOCITOS $\leq 10 \times 10^3 /\mu\text{l}$, Y DESPUÉS DISMINUIR LA DOSIS PROGRESIVAMENTE.

Tabla 1 Recomendación para el inicio de la hidroxiurea.

| Recuento de leucocitos | Hidroxiurea |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 10 – 50 x 10 ³ /μl | 500 mg, cuatro veces al día |
| > 50 x 10 ³ /μl | 1.000 mg, cuatro veces al día |

DESARROLLO DE SEGUNDAS NEOPLASIAS PRIMARIAS

EL PRINCIPIO ACTIVO DEL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO ES UN CARCINÓGENO HUMANO. SE DEBE VIGILAR A LOS PACIENTES EN BUSCA DEL DESARROLLO DE SEGUNDAS NEOPLASIAS PRIMARIAS.

ENCEFALOPATÍA

SE HAN NOTIFICADO CASOS DE ENCEFALOPATÍA CON EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO. SE HA COMUNICADO ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO EN PACIENTES CON DÉFICIT DE VITAMINA B1. SE DEBE CONTROLAR ESTRECHAMENTE A LOS PACIENTES CON RIESGO DE DÉFICIT DE VITAMINA B1 EN CUANTO A SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ENCEFALOPATÍA DESPUÉS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO. ALGUNOS CASOS SE RECUPERARON CON SUPLEMENTOS DE VITAMINA B1.

EXCIPIENTE CON EFECTO CONOCIDO

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE MENOS DE 1 MMOL DE SODIO (23 MG) POR VIAL; ESTO ES, ESENCIALMENTE "EXENTO DE SODIO".

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

ANTICONCEPCIÓN EN HOMBRES Y MUJERES

LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y LOS HOMBRES DEBEN UTILIZAR MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EFECTIVOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO.

EMBARAZO

RESOLUCIÓN No. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

EL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO HA DEMOSTRADO EMBRIOTOXICIDAD Y TERATOGENICIDAD EN ESTUDIOS REALIZADOS EN ANIMALES. NO HAY ESTUDIOS REALIZADOS EN MUJERES EMBARAZADAS QUE USEN TRIÓXIDO DE ARSÉNICO. POR LO TANTO, SE INFORMARÁ A LA PACIENTE SOBRE LOS POSIBLES DAÑOS EN EL FETO SI SE USA ESTE MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO, O SI LA PACIENTE QUEDA EMBARAZADA DURANTE EL TRATAMIENTO.

LACTANCIA

EL ARSÉNICO SE EXCRETA EN LA LECHE MATERNA. DEBIDO A LA POSIBILIDAD DE QUE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO PROVOQUE REACCIONES ADVERSAS GRAVES EN NIÑOS LACTANTES, SE DEBE INTERRUMPIR LA LACTANCIA ANTES Y A LO LARGO DEL TRATAMIENTO.

FERTILIDAD

NO SE HAN REALIZADO ESTUDIOS CLÍNICOS O NO CLÍNICOS DE FERTILIDAD CON TRIÓXIDO DE ARSÉNICO.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

LA INFLUENCIA DEL TRIÓXIDO DE ARSÉNICO SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS ES NULA O INSIGNIFICANTE.

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 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 ÚTIL:

36 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. 2024011630 DE 15 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

CONDICIONES DE
ALMACENAMIENTO:

MANTENER A UNA TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL. almacenar a temperatura en su envase y empaque ORIGINAL

EXPEDIENTE No.:

20201590

RADICACIÓN No.:

20211081342

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante escrito No. 20241034991 de 15/02/2024 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 versión 1 para el producto en mención, allegado mediante escrito No. 20211134512 de 09/07/2021, con el cual se presentó anexo al expediente 20201590, 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, 24, 30 y 36 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad 30°C ± 2°C / 65% ± 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 18 de enero de 2011, al representante legal y/o apoderado, del contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición que podrá interponer dentro de los diez (10) días siguientes contados a partir de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico(E) de La Dirección 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 15 de Marzo de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



LIGIA LORENA RODRIGUEZ MUNOZ

DIRECTOR TÉCNICO(E) DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: etellezg, Técnico: csuarezg Revisó: cordina_medicamentos