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

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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 escrito No. 20211265169 del 02/12/2021, la señora Gloria Stela González Pérez, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S con domicilio en Cali – Valle del Cauca, solicita concesión del Registro Sanitario para el producto TEPACITOX® 100MG, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S con domicilio en Cali – Valle del Cauca, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica.
- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Información para prescribir e inserto.
- Solicitud de registro sanitario

Que mediante auto No. 2023006514 de 17/07/2023, este Despacho solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: BPM, Descripción de la presentación comercial, especificaciones de calidad de producto terminado y estudios de estabilidad.

Que mediante escrito No. 20231220756 de 17/08/2023, el señor Alvaro Valencia Gonzalez, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S, allegó respuesta al auto de requerimiento.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por los interesados con radicado No. 20211265169 del 02/12/2021 y como respuesta de Auto radicado No. 20231220756 de 17/08/2023, 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.

En aras de dar cumplimiento a la medida cautelar impartida por el Tribunal de Cundinamarca mediante auto de fecha 30 de octubre de 2023 en su artículo primero numeral 2 que establece: "*Priorizar el trámite y resolución de las 27.904 solicitudes de registro de medicamentos que cursan ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, que se encuentran pendientes, a fin de garantizar la disponibilidad en los canales institucionales y comerciales"*.

En consecuencia, se gestionarán los trámites que se encuentran radicados durante la emergencia sanitaria conforme a las excepciones que en su momento fueron establecidas por el Decreto 476 de 2020 artículo 3.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.3.1, recomendó aprobar la evaluación farmacológica y el inserto para el producto de la referencia.

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura Nro. DE_NI_01_GMP_2022_0034 de fecha 06/10/2022, 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 06/10/2025.

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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 el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura Nro. DE_BW_01_GMP_2022_0129 de fecha 22/02/2022, expedido por la autoridad competente de Alemania, avala que el establecimiento HWI Development GmbH ubicado en Straßburger Str. 77, 77767 Appenweier, Baden-Württemberg, Alemania se encuentran autorizado como acondicionador de medicamentos sólidos, documento vigente hasta el 22/02/2025.

Que mediante Resolución No 2023026448 de 10/07/2023, el INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento PHARMAQUILA S.A.S. con domicilio en Carrera 106 Nro.15a-25 Oficina 501 Interior 141 Edificio Business Center, Zona Franca De Bogotá D.C.; como acondicionador de medicamentos estériles en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 25/07/2026.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca TEPACITOX ®, cuyo titular es la Sociedad ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta el 14/03/2032.

Que los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante radicado No. 20211265169 del 02/12/2021 (folios 3373 a 3374), para la presentación comercial cumplen con lo establecido en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995.

Que el inserto allegado mediante radicado No. 20211265169 del 02/12/2021 (folios 257 a 278) fue recomendado para aprobar por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.3.1 y la información técnica fue ajustada en el Radicado de la respuesta auto No. 20231220756 de 17/08/2023 (folios 250 a 270) que en estos se consigna se encuentra soportada y ajustada al registro sanitario.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante radicado No. 20211265169 del 02/12/2021 y respuesta auto No. 20231220756 de 17/08/2023, 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, 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, 18 y 24 meses, bajo condiciones de temperatura (5°C +/- 3°C) los cuales soportan un tiempo de vida útil propuesto de 24 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. 20231220756 de 17/08/2023 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).

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto Ley 2106 de 2019, Decreto 2086 de 2010, Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.3.1 y demás normas que lo modifican; junto con la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto TEPACITOX® 100mg, a favor de la sociedad ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S, conforme al concepto emitido

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

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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.

por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.3.1,

ARTÍCULO SEGUNDO. -	Conceder REGISTRO SANITARIO al
PRODUCTO:	TEPACITOX® 100mg
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2024M-0021435**
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S, con domicilio en Carrera 18 Nro. 10-63 de CALI - VALLE
FABRICANTE(S):	THYMOORGAN PHARMAZIE GMBH con domicilio en Schiffgraben 23, 38690 Goslar, ALEMANIA
IMPORTADOR(ES):	ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S, con domicilio en Carrera 18 Nro. 10-63, CALI - VALLE
ACONDICIONADOR(ES):	PHARMAQUILA S.A.S. con domicilio en Carrera 106 Nro.15a-25 Oficina 501 Interior 141 Edificio Business Center, Zona Franca De Bogotá D.C; HWI DEVELOPMENT GmbH con domicilio en Straßburger Str. 77, 77767 Appenweier, Baden-Württemberg, Alemania.
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	POLVO ESTERIL PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE. (Polvo para concentrado para solución para perfusión)
VIA ADMINISTRACIÓN:	INTRAVENOSA (tras la reconstitución y dilución)
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada vial contiene tiotepa 100mg. Tras la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, cada mililitro de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml).
PRESENT. COMERCIAL:	Caja plegadiza que contiene 1 vial de vidrio transparente tipo I de 10ml, con tapón de bromobutilo gris y sello flip-top rojo que contiene 100 mg de Tiotepa polvo para concentrado para solución para perfusión.
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. -Cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.
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 tratamiento con tiotepa y después del trasplante durante al menos 30 días.

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos 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 veno-oclusiva 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 sume 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.
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.

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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.

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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥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.
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.

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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.

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-oclusiva 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.
Frecuencia no conocida: reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos musculoesqueléticos 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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.

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):
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, torácicos 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-oclusiva hepática.
Frecuentes: Insuficiencia hepática.
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 necrólisis epidérmica tóxica.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: retraso del crecimiento.
Trastornos renales y urinarios

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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.

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 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).

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

La administración de Thiotepa Riemser debe ser supervisada por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre 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)

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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 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 (4,05 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.
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
La 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
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

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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.

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 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

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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 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 (10mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.
Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No se han realizado estudios en pacientes con 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.

NORMA FARMACOLÓGICA: 6.0.0.0.N10

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

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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.

	grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.
OBSERVACIONES:	Las contraindicaciones y advertencias, deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a 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 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:	Veinticuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura de refrigeración, en su empaque y envase original. 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 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.
EXPEDIENTE No.:	20217590
RADICACIÓN No.:	20211265169

ARTICULO TERCERO: **APROBAR** como único diseño los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) allegados mediante radicado No. 20211265169 del 02/12/2021 (folios 3373 a 3374), para la presentación comercial autorizada en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO CUARTO: **APROBAR** el inserto allegado mediante radicado No. 20231220756 de 17/08/2023 (folios 250 a 270)

ARTICULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24, bajo condiciones de temperatura y humedad de (25°C ± 2°C) (60% ± 5%) y estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (5°C +/- 3°C). El titular adquiere el compromiso de realizar con lotes industriales 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.

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

RESOLUCIÓN No. 2024015108 DE 5 de Abril 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.

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 SÉPTIMO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 5 de Abril de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



_____
LORENA RODRIGUEZ MUÑOZ
DIRECTOR TÉCNICO (E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: ymanciper Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por LIGIA LORENA RODRIGUEZ MUNOZ
Fecha: 2024/04/08 09:05:24 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia