

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2020025762 DE 6 de Agosto de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMATICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 843 de 2016 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución 2015017387 de 5 de mayo de 2015, el INVIMA concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2015M-0015854 para importar y vender el producto EPAMIN® XR 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, a favor de PFIZER S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C.

Que mediante escrito 20201009296 de 20/01/2020, la señora Rubby Esperanza Aristizabal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad PFIZER S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C., solicitó la renovación automática del Registro Sanitario para el producto EPAMIN® XR 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA en la modalidad de importar y vender, a favor de la sociedad que representa.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Una vez revisada la información allegada por la interesada, este Despacho procede a realizar las siguientes consideraciones:

Que el Decreto 843 de 2016 *“Por el cual se simplifica el procedimiento para la renovación y modificación de los registros sanitarios de los medicamentos de síntesis química y gases medicinales y se dictan medidas para garantizar la disponibilidad y control de los medicamentos en el país”*, establece en su artículo 3:

“ARTÍCULO 3o. RENOVACIÓN DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA Y GASES MEDICINALES. Las solicitudes de renovación de los registros sanitarios de medicamentos de síntesis química y gases medicinales se surtirán de manera automática, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- 3.1. Se mantenga la información y características que fueron aprobadas durante la vigencia del registro sanitario.
- 3.2. Se cumpla con lo señalado en los artículos 129 y 130 del Decreto-ley 019 de 2012; y
- 3.3. Se encuentre vigente la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Para las solicitudes de registros sanitarios de medicamentos importados, además deberá adjuntarse a la solicitud de renovación el certificado de venta libre vigente.

(...)”

Que revisada la solicitud de renovación automática, se evidencia que el interesado ha manifestado cumplir con los requisitos antes descritos, por lo tanto se procede a otorgar la renovación por vía automática.

Así mismo, el Decreto 843 de 2016, en su artículo 4, dispuso que toda solicitud de renovación automática será objeto de un control posterior, en consecuencia, la documentación que soporta la presente renovación estará sujeta a esa revisión posterior, siguiendo el procedimiento allí descrito.

Que por su principio activo (fenitoína sódica) se realiza la respectiva revisión y se evidencia que el medicamento al ser producto comparador de referencia, de acuerdo al Anexo Técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, y al no haber presentado cambios en su formulación, fabricante ni proceso de fabricación, no necesita presentar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

En mérito de lo antes expuesto y con base en lo establecido en el Decreto 843 de 2016, la norma farmacológica 19.9.0.0.N10 y la documentación que reposa en el expediente objeto de estudio, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Renovar de forma automática el REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al **PRODUCTO:**

EPAMIN® XR 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2020M-0015854-R1

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. 2020025762 DE 6 de Agosto de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMÁTICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 843 de 2016 y la Ley 1437 de 2011.

TITULAR:	PFIZER S.A.S., ubicado en la Av. Suba No. 95 - 66, en Bogotá D.C.
FABRICANTE:	PFIZER PHARMACEUTICALS LLC., ubicado en Km 1.9 Rd 689 Vega baja 00693 en Puerto Rico.
IMPORTADOR:	PFIZER S.A.S., ubicado en la Av. Suba No. 95 - 66, en Bogotá D.C.
ACONDICIONADOR:	OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA. – OPEN MARKET LTDA., ubicado en Carrera 69 No. 21-63 de Bogotá D.C.
FORMA FARMACEUTICA:	CAPSULA DE LIBERACION PROLONGADA
VIAS DE ADMINISTRACION:	Oral
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada cápsula de liberación prolongada contiene FENITOÍNA SÓDICA 100 mg
PRESENTACION	
COMERCIAL:	Frasco blanco de polietileno de alta densidad con cierre por inducción y tapa blanca en polipropileno con cierre a prueba de niños por 100 cápsulas.
MUESTRA MEDICA:	Frasco blanco de polietileno de alta densidad con cierre por inducción y tapa blanca en polipropileno con cierre a prueba de niños por 100 cápsulas
CONDICION DE VENTA:	con formula facultativa
INDICACIONES:	Anticonvulsivante. La fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal), y para la prevención y tratamiento de crisis convulsivas ocurridas durante o después de neurocirugía.
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	Los reportes de eventos adversos deben realizarse en el formato de reporte de eventos adversos asociados al uso de medicamentos - FOREAM, mediante la plataforma de reporte en línea dispuesta para tal fin, según lo establecido en la circular 600-7758-15 del 3 de agosto de 2015, teniendo en cuenta la periodicidad establecida en la Resolución No. 2004009455 del 28 de mayo de 2004.
CONTRAINDICACIONES	
ADVERTENCIAS	
Y PRECAUCIONES:	<p>Contraindicaciones:</p> <p>Hipersensibilidad al principio activo, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes. Administración concomitante con delavirdina debido a la potencial pérdida de respuesta virológica por posible resistencia a delavirdina o a los medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.</p> <p>Advertencias:</p> <p>Efectos de la suspensión abrupta:</p> <p>La suspensión abrupta de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a criterio del médico, surja la necesidad de reducir o interrumpir la dosis, o sustituir el medicamento por un antiepiléptico alternativo, deberá realizarse de manera gradual. En caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, podría requerirse una sustitución más rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debe ser un antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de hidantoínas.</p> <p>Conductas e ideas suicidas:</p> <p>Los antiepilépticos (AE), incluido el Epamin® XR, aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con AE para cualquier indicación deben controlarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.</p> <p>Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados - placebo (monoterapias y terapias adyuvantes) de 11 diferentes AE mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AE tenían aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC del 95%: 1,2, 2,7) de pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. En estos ensayos, los cuales tenían una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas fue de 0.43% entre 27.863 pacientes tratados con un AE en comparación con 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representó un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conductas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Se presentaron cuatro suicidios en pacientes tratados con el medicamento (AE) en los ensayos clínicos y en ninguno de los pacientes tratados con placebo. Pero el número es demasiado pequeño para permitir conclusiones sobre el efecto del</p>



La salud
es de todos

Minsalud

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

RESOLUCIÓN No. 2020025762 DE 6 de Agosto de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMÁTICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 843 de 2016 y la Ley 1437 de 2011.

medicamento sobre el suicidio. El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AE se observó una semana después del inicio del tratamiento con éste y persistió durante todo el tiempo que se evaluó el tratamiento Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas no pudo ser evaluada.

El riesgo de pensamientos o ideas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo del aumento de riesgo con AE de mecanismos de acción variables y sobre un intervalo de indicaciones, sugiere que el riesgo aplica a todos los AE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varía sustancialmente por edad. (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

El riesgo relativo de pensamientos y conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos de condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias de riesgos absolutos fueron similares para las indicaciones epilépticas y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir Epamin® XR u otro AE debe balancear el riesgo de tener pensamientos y/ o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que los AE se prescriben están por sí mismas asociadas a morbilidad, mortalidad y aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente se relaciona con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los AE aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas con relación a la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico.

Reacciones Dermatológicas Serias:

Se han reportado reacciones dermatológicas serias y algunas veces mortales, incluida necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), con el tratamiento con fenitoína. La aparición de síntomas usualmente ocurre dentro de los primeros 28 días, pero puede ocurrir posteriormente. Deberá interrumpirse Epamin® XR cuando surja el primer signo de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el medicamento. Si los signos o síntomas sugieren SSJ/NET, la utilización del medicamento no deberá reiniciarse y deberá considerarse un tratamiento alternativo. Si se presenta erupción, el paciente deberá ser evaluado con relación a los signos y síntomas sistémicos de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Los estudios en pacientes con ascendencia china han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que utilizan carbamazepina. La evidencia limitada sugiere que HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo de desarrollar SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilépticos asociados con SSJ/NET, incluida fenitoína. Deberá considerarse evitar la fenitoína como una alternativa de la carbamazepina en pacientes positivos para HLA-B*1502.

La utilización de la genotipificación de HLA-B*1502 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituirse por la vigilancia clínica apropiada y el manejo de los pacientes. El papel de otros posibles factores en el desarrollo y la morbilidad del SSJ/NET, tales como la dosis del antiepiléptico (AE), el cumplimiento terapéutico, los medicamentos concomitantes, las comorbilidades y el nivel de control dermatológico no se han estudiado.

Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (RMESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica:

Se ha reportado Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (RMESS) conocida también como hipersensibilidad multiorgánica en pacientes que están tomando antiepilépticos incluido Epamin® XR. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. La RMESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía, asociada con deterioro de otros sistemas u órganos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, algunas veces semejándose a infección vírica aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Debido a



La salud
es de todos

Minsalud

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

RESOLUCIÓN No. 2020025762 DE 6 de Agosto de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMÁTICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 843 de 2016 y la Ley 1437 de 2011.

que éste desorden varía en la forma como se presenta, podrían estar comprometidos otros sistemas u órganos no mencionados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso si la erupción es leve o no es evidente.

Si los signos y síntomas mencionados anteriormente están presentes, deberá evaluarse de inmediato al paciente. Epamin® XR no debe interrumpirse si no puede establecerse la etiología de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad:

Epamin® XR y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la fenitoína. Adicionalmente deberán considerarse alternativas para los medicamentos estructuralmente similares tales como carboxamidas (por ejemplo, carbamazepina), barbituratos, succinatos y oxazolidindionas (por ejemplo, trimetadiona) en estos pacientes. De manera similar, si existen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en miembros cercanos de la familia, deberán considerarse como alternativas a Epamin® XR.

Lesión hepática:

Se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda con el tratamiento de Epamin® XR. Estos eventos pueden hacer parte del espectro de RMESS o pueden ocurrir de manera aislada. Otras manifestaciones frecuentes incluyen ictericia, hepatomegalia, elevación de los niveles de transaminasa séricas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por fenitoína varía desde la recuperación inmediata hasta desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda Epamin® XR debe interrumpirse inmediatamente y no debe volverse a administrar.

Sistema hematopoyético:

Las complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, se han reportado ocasionalmente asociadas con la administración de Epamin® XR. Esto ha incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Se han reportado numerosos casos que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluida hiperplasia benigna en nodos linfáticos, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque una relación de causa y efecto no se ha establecido, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar dicha condición de otros tipos de patologías de nodos linfáticos. El compromiso de los nodos linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de RMESS.

En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación para seguimiento durante un periodo prolongado y deben realizarse todos los esfuerzos para controlar las crisis epilépticas usando antiepilépticos alternativos.

Efectos sobre la vitamina D y sobre los huesos:

La utilización crónica de fenitoína en pacientes con epilepsia se ha asociado con la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. La fenitoína induce enzimas metabolizadoras hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir las concentraciones de vitamina D que puedan conllevar a deficiencia de ésta vitamina, hipocalcemia e hipofosfatemia. Deberá considerarse la detección mediante pruebas de laboratorio radiológicas relacionadas con los huesos según sea apropiado e iniciar los planes de tratamiento de acuerdo con las directrices establecidas.

Efectos del consumo de alcohol sobre las concentraciones séricas de fenitoína:

El consumo prolongado de alcohol puede aumentar las concentraciones séricas de fenitoína, aunque el consumo crónico del alcohol puede disminuir las concentraciones séricas.

Exacerbación de la porfiria:

Debido a que sólo existen informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de porfiria, deberá tenerse precaución durante la utilización de este medicamento en pacientes que sufren esta enfermedad.

Utilización Durante el Embarazo

Clínicas:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

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

RESOLUCIÓN No. 2020025762 DE 6 de Agosto de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMÁTICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 843 de 2016 y la Ley 1437 de 2011.

Riesgo para la madre: Un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas puede ocurrir durante el embarazo debido a la alteración de la farmacocinética de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones plasmáticas de fenitoína puede ser valiosa para el manejo de las mujeres embarazadas como una guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente sea indicado restaurar en el postparto la dosis original. Esto será únicamente, criterio del médico tratante.

Riesgo para el feto: Si este medicamento se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, deberá advertírsele sobre el riesgo para el feto.

La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y otros desenlaces adversos relacionados con el desarrollo. El aumento de las frecuencias de malformaciones mayores (tales como hendiduras buco faciales y defectos cardíacos), anomalías menores (características faciales dismórficas, hipoplasia de la uña y el dedo), anomalías del crecimiento (incluida microcefalia) y deficiencia mental se han reportado en niños nacidos de mujeres epilépticas que estaban tomando fenitoína sola o como politerapia con otros antiepilépticos durante el embarazo. Se han reportado varios casos de cánceres, incluido neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo. La incidencia global de malformaciones para niños de mujeres epilépticas tratados con medicamentos antiepilépticos (fenitoína u otros) durante el embarazo es aproximadamente 10% o dos a tres veces el de la población general. Sin embargo, las contribuciones relativas de medicamentos antiepilépticos y otros factores asociados con epilepsia al aumento del riesgo son inciertos y en la mayoría de los casos no se han podido atribuir anomalías específicas del desarrollo a antiepilépticos específicos. Los pacientes deben consultar con sus médicos para balancear los riesgos y los beneficios de la fenitoína durante el embarazo.

Periodo Postparto: Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína en el útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento y al neonato después del nacimiento.

Preclínicos:

Aumento de las tasas de resorción y malformación fueron reportadas después de la administración de dosis de fenitoína de 75 mg/kg o mayores (aproximadamente 120% de la dosis inicial máxima en humanos o mayor en mg/m²) a conejas gestantes.

Precauciones Generales:

El hígado es el lugar principal de biotransformación de fenitoína; los pacientes con deterioro de la función hepática, pacientes ancianos o los que están gravemente enfermos pueden presentar signos tempranos de toxicidad.

Un porcentaje pequeño de personas que se han tratado con fenitoína han demostrado metabolizar lentamente el medicamento. El metabolismo lento puede deberse a la disponibilidad limitada de enzimas y la falta de inducción; esto parece estar determinado genéticamente. Si los signos iniciales de toxicidad en el SNC relacionados con la dosis se desarrollan, deberán verificarse inmediatamente las concentraciones plasmáticas.

Se ha reportado hiperglicemia como resultado de los efectos inhibitorios del medicamento sobre la liberación de insulina. La fenitoína puede también aumentar el nivel de glucosa sérica en pacientes diabéticos.

La fenitoína no está indicada en crisis epilépticas debidas a causas hipoglucémicas u otras causas metabólicas. Deberán realizarse, según sean indicados, los procedimientos diagnósticos apropiados.

La fenitoína no es eficaz para crisis epilépticas de ausencia (*petit mal*). Si están presentes crisis epilépticas tónicoclónicas (*gran mal*) y de ausencia (*petit mal*), es necesaria la politerapia.

Las concentraciones séricas de fenitoína sostenidas por encima del intervalo óptimo pueden producir estados de confusión denominados “delirios”, “psicosis” o “encefalopatía”, o disfunción cerebelosa raramente irreversible. En consecuencia, ante el primer signo de toxicidad aguda, se recomienda la medición de las concentraciones plasmáticas. La reducción de la dosis de la terapia con fenitoína está indicada si son excesivas las concentraciones plasmáticas; si los síntomas persisten, se recomienda la suspensión

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2020025762 DE 6 de Agosto de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMATICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 843 de 2016 y la Ley 1437 de 2011.

Información para los Pacientes:

Deberá instruirse a los pacientes para que tomen Epamin® XR en la forma prescrita. Deberá advertirse a los pacientes que están tomando fenitoína, la importancia de adherirse de manera estricta al régimen posológico prescrito y la importancia de informar al médico las condiciones clínicas en las cuales no sea posible tomar el medicamento vía oral de la forma prescrita, por ejemplo, debido a cirugía, etc.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico. Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si son leves o si ocurren después de la utilización prolongada.

Deberá también advertirse a los pacientes sobre la utilización de otros medicamentos o bebidas alcohólicas sin que haya buscado primero asesoría médica. La importancia de la buena higiene dental debe resaltarse para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones. Deberá informarse a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AE, incluido Epamin® XR, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y debe advertirse sobre la necesidad de estar alerta de aparición o empeoramiento de síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas o conductas suicidas, o ideas de autoinflingirse daño. Las conductas preocupantes deberán reportarse inmediatamente a los médicos.

No utilice cápsulas que estén decoloradas

Pruebas de Laboratorio: Pueden ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína para obtener ajustes óptimos de la dosis. Las dosis de la fenitoína son usualmente seleccionadas para obtener concentraciones plasmáticas totales terapéuticas de 10 a 20 µg/mL (concentraciones de fenitoína no unida a proteína de 1 a 2µg/mL).

Las contraindicaciones 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 las Buenas Prácticas de Manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado, 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 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, de modo que no oculte la información aprobada en los artes. De conformidad con lo señalado en el capítulo II, artículo 4° del decreto 843 de 2016, éste registro sanitario será objeto de revisión posterior, razón por la cual podrá ser suspendido o cancelado de acuerdo con el resultado de la evaluación en riesgo. La no comercialización dará lugar a la cancelación del registro sanitario como lo establece el capítulo III, artículo 9° de la citada norma.

Veinticuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación.

Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original.

20075633

20201009296

FECHA: 20/01/2020

OBSERVACIONES:

VIDA UTIL:
CONDICIONES DE
ALMACENAMIENTO:
EXPEDIENTE No.:
RADICACIÓN:

ARTÍCULO SEGUNDO: Los artes seguirán siendo los aprobados bajo Resolución No. 2015017387 de 5 de Mayo de 2015, los cuales deben incluir el número de Registro Sanitario otorgado en el presente Acto Administrativo.

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

RESOLUCIÓN No. 2020025762 DE 6 de Agosto de 2020

Por la cual se concede LA RENOVACIÓN AUTOMÁTICA de un Registro Sanitario.

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 843 de 2016 y la Ley 1437 de 2011.

La Información para Prescribir y el Inserto seguirán siendo los aprobados bajo Resolución No. 2018053400 de 10 de Diciembre de 2018, es decir la versión USPI versión LAB-0375-29.0 de Octubre de 2017.

ARTICULO TERCERO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011).

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 6 de Agosto de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
DIRECTOR(A) TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: cgualdrónp, Técnico: frodriguez b Revisó: cordina_medicamentos

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

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

EXPEDIENTE: 20075633

RADICACIÓN: 20191253948

FECHA: 19/12/2019

REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2020M-0015854-R1

VIGENCIA: 01/10/2020

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2015017387 de 05 de Mayo de 2015 el INVIMA concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2015M-0015854 para IMPORTAR Y VENDER el producto EPAMIN® XR 100 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA a favor de PFIZER S.A.S. con domicilio en BOGOTÁ - D.C.

Que mediante Resolución No. 2020025762 de 06 de Agosto de 2020 el INVIMA concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2020M-0015854-R1 para IMPORTAR Y VENDER el producto EPAMIN® XR 100 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA a favor de PFIZER S.A.S. con domicilio en BOGOTÁ - D.C.

Que mediante escrito número 20191253948 del 19/12/2019 radicado el el señor(a) RUBBY ESPERANZA ARISTIZABAL en calidad de apoderado de la sociedad PFIZER S.A.S. con domicilio en BOGOTÁ - D.C., presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario en mención, respecto a:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto basado en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019
- Información para Prescribir basada en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación allegada con radicado inicial No. 20191253948 del 19/12/2019, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta No 13 de 2020, numeral 3.1.9.5., recomendó aprobar:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto basado en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019
- Información para Prescribir basada en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019

Que la información técnica consignada en los textos del IPP e inserto se ajustan a lo aprobado en el registro Sanitario del producto en referencia.

Que una vez revisados los documentos Técnico/ Legales allegados en el radicado de la referencia, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995; en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,



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

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020

Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2020025762 de 6 de Agosto de 2020 que concedió Registro Sanitario número INVIMA 2020M-0015854-R1 a favor PFIZER S.A.S. con domicilio en BOGOTA - D.C., para el producto EPAMIN® XR 100 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR:**

1. Modificación de dosificación
2. Modificación de contraindicaciones
3. Modificación de precauciones o advertencias
4. Modificación de reacciones adversas
5. Modificación de interacciones
6. Inserto basado en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019
7. Información para Prescribir basada en UPSI versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019

Nueva dosificación

Dosis y administración

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio desde Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) a cápsulas de liberación rápida de fenitoína sódica USP y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Dosis en Adultos:

Dosis dividida diariamente:

Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden iniciar con Epamin® XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) tres veces al día y después ajustar la dosis a los requisitos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria será una cápsula tres a cuatro veces al día. Un aumento a dos cápsulas tres veces al día puede realizarse, si se considera necesario.

Dosis una vez al día:

En adultos, si se establece el control de las crisis epilépticas cuando se dividen con las dosis de tres veces al día de Epamin® XR 100 mg (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP), podría considerarse una dosis una vez al día de 300 mg de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP). Los estudios que comparan la dosis dividida de 300 mg con una única dosis diaria de esta cantidad indicaron que la absorción, concentraciones máximas plasmáticas, semivida biológica, diferencia entre los valores máximo y mínimo y la recuperación en la orina fueron equivalentes. La dosis una vez al día puede ser conveniente para algunos pacientes o para el personal de enfermería de pacientes en instituciones y se diseñó para utilización únicamente con pacientes que requieren esta cantidad diaria del medicamento. El problema mayor en relación con la motivación de los pacientes que no se adhieren al tratamiento puede superarse cuando el paciente puede tomar el medicamento una vez al día. Sin embargo, debe recomendarse a los pacientes no olvidar tomar una dosis de manera inadvertida.

Únicamente Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se recomienda para una dosis una vez al día. Las diferencias inherentes en las características de dilución y las tasas de absorción resultantes de fenitoína debido a los diferentes procedimientos de fabricación y/o formas farmacéuticas no permiten dicha recomendación para otros productos de fenitoína. Cuando un cambio en la forma farmacéutica o marca se prescribe, deberán monitorearse cuidadosamente las concentraciones séricas de fenitoína.



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

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Dosis de carga:

Algunas autoridades han defendido la utilización de una dosis inicial oral de fenitoína en los adultos que requieren concentraciones de estado estable rápidas y en los casos en que la administración intravenosa no es deseable. Este régimen posológico debe reservarse para pacientes en clínicas u hospitales donde las concentraciones séricas de fenitoína puedan controlarse cuidadosamente. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir el régimen de carga oral.

Inicialmente, un gramo de Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica USP) se divide en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y administrado a intervalos de dos horas.

La dosis de mantenimiento normal se establece dentro de las 24 horas después de la dosis inicial, con determinaciones frecuentes de la concentración sérica.

Pacientes Pediátricos

La dosis de inicio recomendada para pacientes pediátricos es de 5mg/kg/día por mes en dos o tres dosis divididas igualmente, con una dosificación posterior individualizada hasta un máximo de 300 mg diariamente en dosis divididas. Una dosis de mantenimiento diario es usualmente de 4 a 8 mg/kg/día en dosis divididas igualmente. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima de un adulto (300 mg/día).

Ajuste de Dosis

La dosis debe individualizarse para proporcionar un beneficio máximo. En algunos casos, podrían ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas y sanguíneas para ajustes óptimos de la dosis. Los niveles mínimos proporcionan información sobre el rango de niveles séricos clínicamente efectivos y confirman el cumplimiento del paciente, y se obtienen justo antes de la siguiente dosis programada del paciente. Los niveles máximos indican el umbral de un individuo para la aparición de efectos secundarios relacionados con la dosis y se obtienen en el momento de la concentración máxima esperada. El efecto terapéutico sin signos clínicos de toxicidad ocurre más a menudo con concentraciones totales en suero entre 10 y 20 mcg / ml (concentraciones de fenitoína libre entre 1 y 2 mcg / ml), aunque algunos casos leves de epilepsia tónico-clónica (gran mal) pueden ser controlados con niveles séricos más bajos de fenitoína. En pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la monitorización de las concentraciones de fenitoína libre puede ser más relevante.

Con la dosis recomendada, puede requerirse un período de siete a diez días para alcanzar niveles sanguíneos en estado estacionario con fenitoína y los cambios en la dosis (aumento o disminución) no deben realizarse a intervalos menores de siete a diez días.

Cambiando entre formulaciones de Fenitoína

Epamin® XR (cápsulas de liberación prolongada de fenitoína sódica, USP) está formulada con la sal de sodio de fenitoína. Debido a que existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre sobre la de sal sódica, podrían requerirse ajustes de la dosis y control de la concentración sérica cuando se cambia desde un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

Pacientes con enfermedad hepática o renal o Hipoalbuminemia

Debido a aumento de la fracción de la fenitoína no unida a proteínas en pacientes con enfermedad hepática o renal o en aquellos pacientes con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de fenitoína total, deben realizarse con precaución. La concentración de fenitoína no unida a

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020

Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

proteínas puede estar elevada en pacientes con hiperbilirrubinemia. La concentración de fenitoína no unida a proteínas puede ser más útil en estas poblaciones de pacientes.

Indicación	Pacientes con Placebo con Eventos Por 1000 Pacientes	Pacientes con el Medicamento con Eventos Por 1000 Pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con el Medicamento/Incidencia en Pacientes con Placebo	Diferencia de Riesgos: Pacientes con Medicamento Adicional con Eventos Por 1000 Pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otro	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos y conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos de condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias de riesgos absolutos fueron similares para las indicaciones epilépticas y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir Epamin® XR u otro AE debe balancear el riesgo de tener pensamientos y/o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que los AE se prescriben están por sí mismas asociadas a morbilidad, mortalidad y aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente se relaciona con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los AE aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas con relación a la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico.

Reacciones Dermatológicas Serias

Epamin® XR puede causar reacciones cutáneas serias (SCARs) las cuales pueden ser mortales, las reacciones informadas en pacientes tratados con fenitoína han incluido necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP) y reacción farmacológica coneosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). La aparición de síntomas usualmente ocurre dentro de los primeros 28 días, pero puede ocurrir posteriormente. Deberá interrumpirse Epamin® XR cuando surja el primer signo de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el medicamento. Si los signos o síntomas sugieren una reacción adversa cutánea severa, la utilización del medicamento no deberá reiniciarse y deberá considerarse un tratamiento alterno.

Si se presenta erupción, el paciente deberá ser evaluado con relación a los signos y síntomas de SCARs.

Los estudios en pacientes con ascendencia China han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que utilizan carbamazepina. La evidencia limitada sugiere que HLAB* 1502 puede ser un factor de riesgo de desarrollar SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilépticos asociados con SSJ/NET, incluida fenitoína. Deberá considerarse evitar la fenitoína como una alternativa de la carbamazepina en pacientes positivos para HLA-B*1502.

La utilización de la genotipificación de HLA-B*1502 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituirse por la vigilancia clínica apropiada y el manejo de los pacientes. El papel de otros posibles factores en el desarrollo y la morbilidad del SSJ/NET, tales como la dosis del antiepiléptico (AE), el

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

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

cumplimiento terapéutico, los medicamentos concomitantes, las comorbilidades y el nivel de control dermatológico no se han estudiado.

Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica

Se ha reportado Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) conocida también como hipersensibilidad multiorgánica en pacientes que están tomando antiepilépticos incluido Epamin® XR. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. La DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción, linfadenopatía y/o hinchazón facial, asociada con deterioro de otros sistemas u órganos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, algunas veces semejándose a infección vírica aguda. A menudo se presenta Eosinofilia. Debido a que éste desorden varía en la forma como se presenta, podrían estar comprometidos otros sistemas u órganos no mencionados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso si la erupción es leve o no es evidente. Si los signos y síntomas mencionados anteriormente están presentes, deberá evaluarse de inmediato al paciente. Epamin® XR no debe interrumpirse si no puede establecerse la etiología de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad

Epamin® XR y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la fenitoína. Adicionalmente deberán considerarse alternativas para los medicamentos estructuralmente similares tales como carboxamidas (por ejemplo, carbamazepina), barbituratos, succinamidas y oxazolidinonas (por ejemplo, trimetadiona) en estos pacientes. De manera similar, si existen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en miembros cercanos de la familia, deberán considerarse como alternativas a Epamin® XR.

Efectos cardiacos

Se han notificado casos de bradicardia y paro cardíaco en pacientes tratados con EPAMIN XR, tanto a las dosis y niveles de fenitoína recomendados, como en asociación con toxicidad de fenitoína. La mayoría de los informes de paro cardíaco ocurrieron en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

Angioedema.

Se ha informado de angioedema en pacientes tratados con fenitoína. EPAMIN® XR en el entorno poscomercialización. EPAMIN® XR debe suspenderse inmediatamente si se presentan síntomas de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias superiores. EPAMIN® XR debe suspenderse permanentemente si no se puede establecer una etiología alternativa clara para la reacción.

Lesión Hepática

Se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda con el tratamiento de Epamin® XR. Estos eventos pueden ser parte del espectro de DRESS o pueden ocurrir de manera aislada. Otras manifestaciones frecuentes incluyen ictericia, hepatomegalia, elevación de los niveles de transaminasa séricas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por fenitoína varía desde la recuperación inmediata hasta desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda Epamin® XR debe interrumpirse inmediatamente y no debe volverse a administrar.

Complicaciones Hematopoyéticas



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

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Las complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, se han reportado ocasionalmente asociadas con la administración de Epamin® XR. Esto ha incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Se han reportado numerosos casos que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluida hiperplasia benigna en nodos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque una relación de causa y efecto no se ha establecido, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar dicha condición de otros tipos de patologías de nodos linfáticos. El compromiso de los nodos linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de DRESS.

En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación para seguimiento durante un periodo prolongado y deben realizarse todos los esfuerzos para controlar las crisis epilépticas usando antiepilépticos alternativos.

Efectos Sobre la Vitamina D y Sobre los Huesos

La utilización crónica de fenitoína en pacientes con epilepsia se ha asociado con la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. La fenitoína induce enzimas metabolizantes hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir las concentraciones de vitamina D que puedan conllevar a deficiencia de ésta vitamina, hipocalcemia e hipofosfatemia. Deberá considerarse la detección mediante pruebas de laboratorio radiológicas relacionadas con los huesos según sea apropiado e iniciar los planes de tratamiento de acuerdo con las directrices establecidas.

Enfermedad Hepática o renal o hipoalbuminemia

Debido a que la concentración de fenitoína no unida a proteínas puede estar elevada en pacientes con daño renal o hepático con hiperbilirrubinemia, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína debe estar basada en la fracción no ligada en estos pacientes.

Exacerbación de la Porfiria

Debido a que sólo existen informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de porfiria, deberá tenerse precaución durante la utilización de este medicamento en pacientes que sufren esta enfermedad.

Teratogenicidad y Otros daños a los recién nacidos

Epamin XR puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo.

La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y otros desenlaces adversos relacionados con el desarrollo fetal. La exposición prenatal a la fenitoína está asociada con el aumento de la incidencia de malformaciones mayores, incluyendo hendiduras bucofaciales y defectos cardíacos. Adicionalmente, el síndrome fetal por hidantoínas, un patrón de anomalías que incluye características faciales y esqueléticas dismórficas, hipoplasia de la uña y el dedo, anomalías del crecimiento (incluida microcefalia) y deficiencias cognitivas, ha sido reportado en niños nacidos de mujeres epilépticas que estaban tomando fenitoína sola o como politerapia con otros antiepilépticos durante el embarazo. Se han reportado varios casos de tumores malignos, incluido neuroblastoma.

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

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína en el útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento y al neonato después del nacimiento.

Metabolizadores lentos de la Fenitoína

Un pequeño porcentaje de individuos que han sido tratados con fenitoína han mostrado metabolizar el medicamento lentamente. El metabolismo lento puede ser causado por la disponibilidad enzimática limitada y falta de inducción; este fenómeno parece ser determinado genéticamente. Si se desarrollan signos tempranos de desarrollo de toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) relacionados con la dosis, se deben revisar los niveles séricos inmediatamente.

Hiperglicemia

Se ha reportado hiperglucemia como resultado de los efectos inhibitorios en la liberación de insulina del medicamento. La fenitoína puede también incrementar el nivel de glucosa sérica en los pacientes.

Niveles de Fenitoína sérica por encima del rango terapéutico

Los niveles séricos de fenitoína por encima del rango terapéutico pueden producir estados de confusión referidos como “delirio”, “psicosis” o “encefalopatía”, o raramente, disfunción cerebelar y/o atrofia cerebelar. De acuerdo a esto, al primer signo de toxicidad aguda, los niveles séricos deben ser verificados de inmediato. La reducción de dosis en la terapia con fenitoína está indicada si los niveles séricos son excesivos; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas serias son descritas en este documento:

- Crisis convulsiva precipitada por retiro, estado epiléptico
- Ideación y comportamiento suicida
- Reacciones dermatológicas serias
- Reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)/ Hipersensibilidad multiorgánica
- Hipersensibilidad
- Efectos cardiacos
- Angioedema
- Daño Hepático
- Complicaciones Hematopoyéticas
- Efectos en la Vitamina D y huesos
- Exacerbación de la Porfiria
- Teratogenicidad y otros daños a los recién nacidos
- Hiperglucemia

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de EPAMIN® XR fueron identificadas en los estudios clínicos o en los estudios poscomercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de un tamaño incierto, no es posible siempre realizar una estimación confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.



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

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Generales: Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción y en formas raramente más serias y DRESS. También se ha reportado anafilaxia. También ha habido informes de engrosamiento de las características faciales, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías de inmunoglobulina.

Sistema Digestivo: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, náuseas, vómito, estreñimiento, agrandamiento de los labios e hiperplasia gingival.

Sistema Hematológico y Linfático: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Aunque se ha presentado macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones usualmente responden a la terapia con ácido fólico. También se ha reportado linfadenopatía incluida hiperplasia benigna de nodo linfático, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Anomalías en pruebas de laboratorio: La fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de la hormona tiroidea (T4 y T3), algunas veces con un incremento simultáneo en la hormona estimulante de la tiroides (TSH), pero usualmente en ausencia de hipotiroidismo clínico. La fenitoína también puede producir valores más bajos de lo normal en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede causar niveles séricos aumentados de glucosa, fosfatasa alcalina, y gama glutamil transpeptidasa (GGT).

Sistema Nervioso: Las reacciones adversas más comunes en el tratamiento con fenitoína están relacionadas con este sistema y suelen estar vinculadas con las dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores, parestesias y cefaleas. Se han reportado casos raros de discinesias inducidas por fenitoína, incluida corea, distonía, tremor y asterixis, similar a la inducida por fenotiacina y otros neurolépticos. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en los ajustes de niveles elevados de fenitoína y/o por uso de fenitoína a largo plazo.

Una polineuropatía predominantemente sensorial periférica se ha observado en pacientes que han recibido terapia prolongada con fenitoína.

Piel y Anexos: Las manifestaciones dermatológicas algunas veces acompañadas por fiebre incluyen erupciones escarlatatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más frecuente; otros tipos de dermatitis se observan más raramente. Otras formas más serias que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado casos de hipertrichosis y urticaria.

Órganos de los Sentidos: Alteración del sentido del gusto incluida sabor metálico.

Urogenitales: Enfermedad de Peyronie

Nuevas interacciones

Interacciones medicamentosas

La fenitoína se une extensamente a las proteínas plasmáticas séricas y está propensa a desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19 y son particularmente sensibles a interacciones medicamentosas inhibitorias debido a que están sujetas al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones circulantes de fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad al

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020

Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

medicamento. Las determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.
La fenitoína es un inductor potente de enzimas metabolizantes de medicamentos.

Medicamentos que afectan la concentración de fenitoína:

La tabla 2 incluye las interacciones medicamentosas más comunes que afectan las concentraciones de fenitoína. Sin embargo, esta tabla no pretende ser inclusiva o completa. La información individual de prescripción de los medicamentos relevantes debe ser consultada.

La adición o retiro de estos agentes en pacientes en terapia con fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para obtener un resultado clínico óptimo.

Tabla 2: Medicamentos que afectan las concentraciones de Fenitoína

Agente que interactúa	Ejemplos
Medicamentos que pueden incrementar los niveles séricos de fenitoína	
Antiepilépticos	Etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metsuximida, topiramato
Azoles	fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol
Agentes Antineoplásicos	Capecitabina, fluorouracilo
Antidepresivos	fluoxetina, fluvoxamina, sertralina
Agentes reductores del ácido gástrico	antagonistas de H ₂ (por ejemplo cimetidina) , omeprazol.
Sulfonamidas	sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim),
Otros	consumo agudo de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepóxido, disulfiram, estrógenos, fluvastatina, isoniazida, metilfenidato, fenotiazinas, salicilatos, ticlopidina, tolbutamida, trazodona y warfarina.
Medicamentos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína	
Antiácidos ^a	Carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio Prevención o Manejo; Cuando sea posible, la fenitoína y estos productos no deben tomarse a la misma hora del día
antineoplásicos en combinación	Bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato
Agentes antivirales	Fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir
Medicamentos antiepilépticos	carbamazepina, vigabatrina.
Otros	Abuso crónico de alcohol, diazepam, diazóxido, ácido fólico, reserpina, rifampina, hierba de San Juan ^b , sucralfato, teofilina
Medicamentos que pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de fenitoína	
Medicamentos antiepilépticos	Fenobarbital, valproato sódico, acido valproico

^a Los antiácidos pueden afectar la absorción de la fenitoína
^b El potencial de inducción de la hierba de San Juan puede variar ampliamente basado en la preparación.

Medicamentos afectados por la fenitoína

La tabla 3 incluye las interacciones con medicamentos que son afectados por la fenitoína. Sin embargo, esta lista no es completa o integral. Se deben consultar los insertos de cada uno de los medicamentos

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020

Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

por separado. La adición o retiro de la fenitoína durante la terapia concomitante con estos agentes puede requerir un ajuste de dosis de los agentes para alcanzar un resultado clínico óptimo.

Tabla 3: Medicamentos que son afectados por la Fenitoína

Agente que interactúa	Ejemplos
Medicamentos cuya eficacia se deteriora por la fenitoína	
Azoles	fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
Agentes Antineoplásicos	Irinotecán, paclitaxel, teniposido
Delavirdina	La fenitoína puede reducir sustancialmente las concentraciones de delavirdina. Esto puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia.
Agentes bloqueadores neuromusculares	Pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio: La resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes se ha presentado en pacientes a los que se les ha administrado de manera crónica fenitoína. Se desconoce si la fenitoína tiene el mismo efecto sobre los no polarizantes. Prevención o Manejo: Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular de lo esperado, y los requisitos de velocidad de infusión pueden ser mayores.
Warfarina	Se han reportado aumento y disminución de las respuestas PT/INR cuando la fenitoína se coadministra con warfarina.
Otros	Corticosteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampina, sertralina, teniposida, teofilina y vitamina D.
Medicamentos cuyo nivel se deteriora por la fenitoína	
Medicamentos antiepilépticos ^a	Carbamazepina, felbamato, lamotrigina topiramato, oxcarbazepina
Agentes anti-lipídemicos	Atorvastatina, fluvastatina, simvastatina
Agentes antivirales	Efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir. Fosamprenavir: la fenitoína cuando se administra con fosamprenavir solo puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo. La fenitoína cuando se administra con la combinación de fosamprenavir y ritonavir puede aumentar la concentración de amprenavir.
Bloqueadores de canales de calcio	Nifedipino, nomidipino, nifedipino, verapamilo.
Otros	Albendazol (disminuye el metabolito activo), clorpropamida, clozapina, ciclosporina, digoxina, disopiramida, ácido fólico, metadona, mexiletina, praziquantel, quetiapina.

^a El efecto de la fenitoína en los niveles séricos de fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico es impredecible.

Interacción con Medicamentos y Preparaciones de Alimentación Nutricionales/Enteral

Los reportes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de nutrición enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen concentraciones plasmáticas de fenitoínas menores de lo esperado. Por tanto, se sugiere que la fenitoína no se debe administrar concomitantemente con una preparación de nutrición enteral. En estos pacientes podría ser necesario el monitoreo más frecuente de las concentraciones séricas de fenitoína.

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

RESOLUCION No. 2020034939 DE 15 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Interacciones Medicamentosas o con Pruebas de Laboratorio

Deberá tenerse cuidado cuando se utilizan métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019 e IPP versión LAB-0375-32 de Agosto de 2019.

ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiéndole que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –Invima- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 15 de Octubre de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
EL DIRECTOR(A) TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: sponcej, Técnico: jvenegasp Revisó: spulgarinm

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

RESOLUCIÓN No. 2020040265 DE 20 de Noviembre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

EXPEDIENTE: 20075633
REGISTRO SANITARIO:

RADICACIÓN: 20201047544
INVIMA 2020M-0015854-R1

FECHA: 03/03/2020
VIGENCIA: 01/10/2020

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2015017387 de 05 de Mayo de 2015 el INVIMA concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2015M-0015854 para IMPORTAR Y VENDER el producto EPAMIN® XR 100 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA a favor de PFIZER S.A.S. con domicilio en BOGOTÁ - D.C.

Que mediante Resolución No. 2020025762 de 06 de Agosto de 2020 el INVIMA concedió Renovación al Registro Sanitario No. INVIMA 2020M-0015854-R1 para IMPORTAR Y VENDER el producto EPAMIN® XR 100 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA a favor de PFIZER S.A.S. con domicilio en BOGOTÁ - D.C.

Que mediante escrito número 20201047544 radicado el 03/03/2020, la Señora Rubby Aristizabal, actuando en calidad de apoderado de la sociedad Pfizer S.A.S., presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario No. INVIMA 2015M-0015854, en el sentido de modificar la metodología analítica y especificaciones del producto terminado para ajustarse a la versión de la USP vigente.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnico/legales allegados por el interesado con radicado No. 20201047544 del 03/03/2020, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que, de conformidad con la información allegada por el interesado, el cambio consiste en la actualización de las especificaciones y metodología analítica, acogiéndose a la versión de la USP vigente. Estos cambios no afectan la seguridad o eficacia del medicamento, y garantiza la calidad del producto, por lo tanto, se considera procedente la actualización.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales allegados en el radicado de la referencia, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995; en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución 2020025762 de 06 de Agosto de 2020 que concedió Renovación al Registro Sanitario número INVIMA 2020M-0015854-R1 a favor de PFIZER S.A.S. con domicilio en BOGOTÁ - D.C., para el producto EPAMIN® XR 100 MG CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR:** La Actualización de las especificaciones y metodología analítica del producto terminado allegadas bajo radicado 20201047544 del 03/03/2020.

ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –Invima- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso

Página 1 de 2

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

RESOLUCIÓN No. 2020040265 DE 20 de Noviembre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo.

ARTÍCULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 20 de Noviembre de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
EL DIRECTOR(A) TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: lardilap, Técnico: jmolinaP Revisó: cordina_medicamentos