RESOLUCION Nro. 2023028109 del 26 de Junio de 2023

Por la cual se concede una RENOVACION AUTOMATICA DE UN REGISTRO SANITARIO

El Director 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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, Decreto 334 de 2022, la Ley 1437 de 2011 y la Ley 1755 del 2015.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20231166837 de fecha 2023/06/26 el Señor(a) RUBBY ESPERANZA ARISTIZABAL actuando en calidad de apoderado y/o representante legal de la sociedad titular o importadora, presentó solicitud de Renovación de Registro Sanitario del producto EPAMIN ® SUSPENSION, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud para la renovación automática de Registro Sanitario presentada por el peticionario (a) mediante radicado No. 20231166837 de fecha 2023/06/26 , este Instituto se permite hacer las siguientes consideraciones a partir de la documentación y argumentos presentados:

Que el Decreto 334 de 2022 “Por el cual se establecen disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos; de información y publicidad de medicamentos y productos fitoterapéuticos; de adopción de medidas para garantizar el abastecimiento de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y biológicos; y se dictan otras relacionadas con estos productos”, establece en su artículo 3:

“Artículo 3. Requisitos sanitarios para la obtención de la renovación automática de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos. Las solicitudes de renovación de los registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos, se surtirán de manera automática, ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA.

Para el caso de los medicamentos biológicos aplicará a esta renovación automática, a partir de la entrada en vigencia del presente Decreto, si el registro sanitario fue otorgado o renovado cumpliendo los requisitos establecidos en el Decreto 1782 de 2014.

Para el efecto, el interesado deberá mantener actualizada la documentación del registro sanitario de acuerdo con los requisitos establecidos en los Decretos 677 de 1995, 3554 de 2004 y 1782 de 2014 y demás normatividad que aplique, según la clase de medicamento, y las normas que los modifiquen o sustituyan y, deberá presentar los siguientes requisitos:

1.Formato de solicitud definido por el Invima para el trámite.
2.Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente.
3.Certificado de Venta Libre o Certificado de Producto Farmacéutico vigente cumpliendo con los requisitos de la norma especial aplicable a cada tipo de medicamento. (…)”

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

Con ocasión de la renovación del registro sanitario y debido a que ésta no implica ningún cambio en la información farmacológica, composición, titular o fabricante del producto, se dará aplicación a lo establecido en el artículo 23 del Decreto 334 de 2022. Al respecto:

“Artículo 23. Agotamiento de existencias de producto y empaques. Los medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos, homeopáticos y productos fitoterapéuticos a los cuales se les haya aprobado la renovación del registro sanitario podrán agotar las existencias de producto con el número del registro sanitario inicialmente asignado, hasta la vida útil del mismo aprobada por el Invima sin tener que solicitar autorización de agotamiento.

Así mismo, podrán agotar el material de empaque existente con el número del registro sanitario inicialmente asignado, hasta finalizar inventario sin tener que solicitar autorización de agotamiento.

Si se hubiere vencido el registro sanitario sin que se presente la solicitud de renovación, se abandone la solicitud, se desista de ella o ésta no se hubiere presentado en el término previsto, el correspondiente producto no podrá importarse al país ni fabricarse, según el caso. Si hay existencias del producto en el país, el titular del registro sanitario podrá agotar las existencias de producto hasta la vida útil del mismo aprobada por el Invima sin tener que solicitar autorización de agotamiento. En caso de contar con material de empaque el titular no podrá utilizarlo y debe proceder a la disposición final del mismo.”

Así mismo, el Decreto 334 de 2022, en su artículo 9, dispuso que:

“(…) El INVIMA podrá en un plazo máximo de ocho (8) meses contados a partir de la firmeza del acto

administrativo que concede la renovación automática, realizar el control posterior de los requisitos establecidos para este trámite de los medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos, en el marco de sus actividades de inspección, vigilancia y control o durante las visitas de certificación y auditoría, con un enfoque en análisis y gestión del riesgo asociado al uso y consumo de estos medicamentos.

Si, en el marco de tales actividades de revisión y control posterior, el INVIMA determina que hay incumplimiento a lo aprobado o informado, se procederá a la aplicación de la(s) medidas sanitarias de seguridad que correspondan."

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Renovar de forma automática el REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) AÑOS, al

PRODUCTO:	EPAMIN ® SUSPENSION,
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2023M-0012849-R2
MODALIDAD:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	PFIZER S.A.S. Ubicado en la Avenida Suba No. 95 - 66 Bogota, D.C, con domicilio en BOGOTA - D.C.,
IMPORTADOR(ES):	PFIZER S.A.S. Ubicado en la Avenida Suba No. 95 - 66 Bogota, D.C, con domicilio en BOGOTA - D.C.,
FABRICANTE PRODUCTO TERMINADO:	PFIZER S.A. DE C.V. Ubicado en la Km. 63 Carretera México - Toluca, Zona Industrial, C.P. 50140, Toluca, en MÉXICO, con domicilio en MEXICO,
ACONDICIONADOR(ES):	OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA-OPEN MARKET LTDA Ubicado en la Carrera 69 No 21-63, bodegas 1,3 y 6, con domicilio en BOGOTA - D.C.,
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada 100 ML DE SUSPENSION contiene FENITOINA USP (NO MICRONIZADA) 2.50000 g,
CONDICION DE VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	SUSPENSION ORAL
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL,
(IUM) PRESENTACIONES:	Frasco PET ámbar por 120 mL con tapa child proof corona de color blanco + hang pouch (bolsa) , Frasco PET ámbar por 240 mL con tapa child proof corona de color blanco + hang pouch (bolsa , MUESTRA MEDICA: Frasco PET ámbar por 120 mL con tapa child proof corona de color blanco + hang pouch (bolsa) , MUESTRA MEDICA: Frasco PET ámbar por 240 mL con tapa child proof corona de color blanco + hang pouch (bolsa) ,
INDICACIONES:	ANTICONVULSIVANTE.
CONTRAINDIC., PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	CONTRAINDICACIONES LA FENITOÍNA ESTÁ CONTRAINDICADA EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD A LA FENITOÍNA, O A LOS INGREDIENTES INACTIVOS DEL PRODUCTO, O A OTRAS HIDANTOÍNAS. NO SE DEBE ADMINISTRAR EN MUJERES EMBARAZADAS Y EN PERÍODO DE LACTANCIA, EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEPÁTICOS O HEMATOLÓGICOS Y FALLA RENAL. LA COADMINISTRACIÓN DE FENITOÍNA ESTÁ CONTRAINDICADA CON DELAVIRDINA DEBIDO AL POTENCIAL DE PÉRDIDA DE RESPUESTA VIROLÓGICA Y LA POSIBLE RESISTENCIA A DELAVIRDINA O A LA CLASE DE INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO GENERALES LA FENITOÍNA NO ES EFECTIVA PARA CRISIS DE AUSENCIA (PEQUEÑO MAL). SI ESTÁN PRESENTES AMBOS, CRISIS CONVULSIVAS TÓNICO-CLÓNICAS (GRAN MAL) Y DE AUSENCIA (PEQUEÑO MAL), SE REQUIERE UNA

FARMACOTERAPIA COMBINADA.
LA FENITOÍNA NO ESTÁ INDICADA PARA CONVULSIONES DEBIDAS A HIPOGLICEMIA U OTRAS CAUSAS METABÓLICAS. SE DEBEN REALIZAR LOS PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO APROPIADOS, SEGÚN LO INDICADO.
LA FENITOÍNA NO SE PUEDE SUSPENDER ABRUPTAMENTE, DEBIDO A LA POSIBILIDAD DE UN AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE LAS CONVULSIONES, INCLUIDO UN STATUS EPILÉPTICO. CUANDO A JUICIO DEL MÉDICO TRATANTE SURJA LA NECESIDAD DE REDUCIR LA DOSIS, SUSPENDER O SUSTITUIR POR OTRA MEDICACIÓN ANTICONVULSIVANTE ALTERNATIVA, LA IMPLEMENTACIÓN DEBE INSTAURARSE GRADUALMENTE. SIN EMBARGO, EN EL CASO DE UNA REACCIÓN ALÉRGICA O DE HIPERSENSIBILIDAD SE PODRÍA REQUERIR LA SUSTITUCIÓN RÁPIDA POR LA TERAPIA ALTERNATIVA. EN ESTE CASO, LA TERAPIA ALTERNATIVA DEBERÍA SER UN MEDICAMENTO ANTICONVULSIVANTE QUE NO PERTENEZCA A LA CLASE QUÍMICA DE LAS HIDANTOÍNAS.
SE HA EVIDENCIADO QUE UN PEQUEÑO PORCENTAJE DE LOS INDIVIDUOS TRATADOS CON FENITOÍNA, LA METABOLIZAN LENTAMENTE. ESTE METABOLISMO LENTO PODRÍA DEBERSE A UNA DISPONIBILIDAD LIMITADA DE ENZIMAS Y A LA AUSENCIA DE INDUCCIÓN; APARENTEMENTE ESTO ESTARÍA DETERMINADO GENÉTICAMENTE (POLIMORFISMO).
LA INGESTIÓN AGUDA DE ALCOHOL PODRÍA INCREMENTAR LOS NIVELES SÉRICOS DE FENITOÍNA, MIENTRAS QUE EL USO CRÓNICO DEL ALCOHOL PODRÍA DISMINUIRLOS.
DEBIDO A UN AUMENTO DE LA FRACCIÓN LIBRE DE FENITOÍNA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL O HEPÁTICA, O EN AQUELLOS CON HIPOALBUMINEMIA, LA INTERPRETACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS TOTALES DE FENITOÍNA DEBE HACERSE CON PRECAUCIÓN. LA CONCENTRACIÓN DE FENITOÍNA LIBRE PUEDE ELEVARSE EN PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA. LAS CONCENTRACIONES DE FENITOÍNA LIBRE PUEDEN SER MÁS ÚTILES EN ESTAS POBLACIONES DE PACIENTES.
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 PETEQUIAL 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 SE PRESENTAN DE FORMA LEVE O SI OCURREN DESPUÉS DE LA UTILIZACIÓN PROLONGADA.
SUICIDIO
IDEACIÓN Y COMPORTAMIENTO SUICIDA HAN SIDO REPORTADOS EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIEPILÉPTICOS EN DIVERSAS INDICACIONES. UN METAANÁLISIS DE ESTUDIOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS TAMBIÉN HA MOSTRADO UN PEQUEÑO AUMENTO DEL RIESGO DE IDEACIÓN Y CONDUCTA SUICIDA. LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTIEPILÉPTICOS PARA CUALQUIER INDICACIÓN DEBEN CONTROLARSE EN RELACIÓN A LA APARICIÓN O EMPEORAMIENTO DE LA DEPRESIÓN, PENSAMIENTOS O CONDUCTAS SUICIDAS O CAMBIOS INUSUALES EN EL ESTADO DE ÁNIMO O LA CONDUCTA.
EL MECANISMO DE ESTE RIESGO NO SE CONOCE Y LOS DATOS DISPONIBLES NO EXCLUYEN LA POSIBILIDAD DE UN INCREMENTO EN EL RIESGO PARA FENITOÍNA.
EFECTOS CARDIACOS
CASOS DE BRADICARDIA Y ASÍSTOLE/PARO CARDIACO HAN SIDO REPORTADOS, MÁS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS CON LA TOXICIDAD DE LA FENITOÍNA (VER SECCIÓN 4.9 SOBREDOSIFICACIÓN), PERO TAMBIÉN EN LAS DOSIS Y NIVELES RECOMENDADOS DE FENITOÍNA.

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD / REACCIÓN A LOS MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS
EL SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD (HSS) O REACCIÓN A LOS MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS) SE DETECTÓ EN PACIENTES QUE TOMABAN MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES, INCLUSO FENITOÍNA. ALGUNOS DE ESTOS EVENTOS FUERON FATALES O AMENAZARON LA VIDA.
POR LO GENERAL, AUNQUE NO SIEMPRE, EL HSS/DRESS SE PRESENTA CON FIEBRE, ERUPCIÓN Y/O LINFADENOPATÍA CONJUNTAMENTE CON EL COMPROMISO DE OTROS SISTEMAS COMO HEPATITIS, NEFRITIS, ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS, MIOCARDITIS, MIOSITIS O NEUMONITIS. LOS SÍNTOMAS INICIALES PUEDEN PARECERSE A UNA INFECCIÓN VIRAL AGUDA. ENTRE OTRAS MANIFESTACIONES COMUNES SE INCLUYEN

ARTRALGIA, ICTERICIA, HEPATOMEGALIA, LEUCOCITOSIS Y EOSINOFILIA. EL INTERVALO ENTRE LA PRIMERA EXPOSICIÓN AL FÁRMACO Y LOS SÍNTOMAS GENERALMENTE ES DE 2 A 4 SEMANAS, PERO SE HA REPORTADO EN INDIVIDUOS QUE RECIBEN ANTICONVULSIVOS DURANTE 3 MESES O MÁS. SI SE PRESENTAN LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS MENCIONADOS, SE DEBE EVALUAR INMEDIATAMENTE AL PACIENTE. SE DEBE INTERRUMPIR EL USO DE FENITOÍNA SI NO ES POSIBLE ESTABLECER UNA ETIOLOGÍA ALTERNATIVA PARA LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS.
ENTRE LOS PACIENTES CON MAYOR RIESGO DE DESARROLLAR HSS/DRESS SE ENCUENTRAN PACIENTES DE RAZA NEGRA, PACIENTES QUE HAN EXPERIMENTADO ESTE SÍNDROME PREVIAMENTE (CON FENITOÍNA U OTROS MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES), LOS PACIENTES CON UNA HISTORIA FAMILIAR CON ESTE SÍNDROME Y LOS PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS. EL SÍNDROME ES MÁS SEVERO EN PACIENTES PREVIAMENTE SENSIBILIZADOS.
REACCIONES DERMATOLÓGICAS SERIAS
LA FENITOÍNA PUEDE CAUSAR EVENTOS ADVERSOS SERIOS RAROS COMO REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS SEVERAS (RACS), COMO LA PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA (PEAG) (VER SECCIÓN 4.8 EFECTOS INDESEABLES), DERMATITIS EXFOLIATIVA, SÍNDROME DE STEVENS- JOHNSON (SSJ), NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET) Y DRESS LOS CUALES PUEDEN SER FATALES. AUNQUE PUEDEN OCURRIR REACCIONES ADVERSAS SERIAS EN LA PIEL SIN PREVIO AVISO, LOS PACIENTES DEBEN ESTAR ALERTA DE LA APARICIÓN DE ERUPCIÓN Y OTROS SÍNTOMAS DE SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD / REACCIÓN A LOS MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (VER SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO - HSS/DRESS) Y DEBE CONSULTAR A SU MÉDICO DE MANERA INMEDIATA CUANDO OBSERVE CUALQUIER SIGNO O SÍNTOMA INDICATIVO. EL MÉDICO DEBE SOLICITARLE AL PACIENTE QUE DESCONTINÚE EL TRATAMIENTO SI APARECE ERUPCIÓN. SI EL RASH ES DEL TIPO MÁS LEVE (TIPO SARAMPIÓN O ESCARLATINIFORME) SE PUEDE REANUDAR LA TERAPIA DESPUÉS QUE EL RASH HAYA DESAPARECIDO COMPLETAMENTE. SI SE VUELVE A PRESENTAR RASH DESPUÉS DE LA RESTITUCIÓN DE LA TERAPIA, ESTÁ CONTRAINDICADO EL USO ADICIONAL DE FENITOÍNA. EL RIESGO DE REACCIONES CUTÁNEAS SERIAS Y DE OTRAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LA FENITOÍNA PUEDE SER MAYOR EN LOS PACIENTES DE RAZA NEGRA.
ESTUDIOS EN PACIENTES DE ASCENDENCIA CHINA HAN DEMOSTRADO UNA FUERTE ASOCIACIÓN ENTRE EL RIESGO DE DESARROLLAR SSJ/NET Y LA PRESENCIA DE ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS HLA-B*1502, UNA VARIANTE ALÉLICA HEREDADA DEL GEN HLA B, EN PACIENTES QUE USAN OTRA CARBAMAZEPINA. LA LIMITADA EVIDENCIA SUGIERE EL HLA-B1502 PUEDE SER UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE SSJ/NET EN PACIENTES DE ASCENDENCIA ASIÁTICA ASOCIADO CON SSJ/NET INCLUYENDO FENITOÍNA. SE DEBE EVITAR EL USO DE FÁRMACOS ASOCIADOS CON SSJ/NET, INCLUYENDO LA FENITOÍNA, EN PACIENTES HLA-B*1502 POSITIVOS CUANDO SE ENCUENTRAN OTRAS TERAPIAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES.
REPORTES DE LA LITERATURA SUGIEREN QUE LA COMBINACIÓN DE FENITOÍNA, IRRADIACIÓN CRANEAL Y DISMINUCIÓN GRADUAL DE CORTICOSTEROIDES, PODRÍA ASOCIARSE CON EL DESARROLLO DE ERITEMA MULTIFORME, Y/O SÍNDROME DE SSJ Y/O NET.
ANGIOEDEMA
SE HA REPORTADO ANGIOEDEMA EN PACIENTES TRATADOS CON FENITOÍNA. SE DEBE DESCONTINUAR INMEDIATAMENTE LA FENITOÍNA SI OCURREN SÍNTOMAS DE ANGIOEDEMA COMO INFLAMACIÓN FACIAL, PERIORAL O DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS (VER SECCIÓN 4.8 EFECTOS INDESEABLES - SISTEMA INMUNOLÓGICO)
LESIÓN HEPÁTICA.
EL HÍGADO ES EL PRINCIPAL SITIO DE BIOTRANSFORMACIÓN DE LA FENITOÍNA.
SE HAN REPORTADO CASOS DE HEPATITIS TÓXICA Y DAÑO HEPÁTICO LOS CUALES RARAMENTE SERÍAN FATALES.
CON LA FENITOÍNA SE HAN REPORTADO CASOS DE HEPATOTOXICIDAD AGUDA, INCLUYENDO CASOS INFRECUENTES DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA. ESTOS INCIDENTES OCURREN GENERALMENTE DENTRO DE LOS 2 PRIMEROS MESES DEL TRATAMIENTO Y PUEDEN ESTAR RELACIONADOS CON HSS/DRESS (VER SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO - HSS/DRESS).
LOS PACIENTES CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA, LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA O AQUELLOS GRAVEMENTE ENFERMOS, PODRÍAN PRESENTAR TEMPRANAMENTE SÍNTOMAS DE TOXICIDAD.
EL CURSO CLÍNICO DE LA HEPATOTOXICIDAD AGUDA DE LA FENITOÍNA, VARÍA DESDE UNA RECUPERACIÓN INMEDIATA, HASTA DESENLACES FATALES. EN LOS PACIENTES CON HEPATOTOXICIDAD AGUDA, LA

FENITOÍNA DEBE SER DESCONTINUADA INMEDIATAMENTE Y NUNCA SE DEBE ADMINISTRAR DE NUEVO.
EL RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD Y DE OTRAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LA FENITOÍNA PUEDE SER MAYOR EN LOS PACIENTES DE RAZA NEGRA.
SISTEMA HEMATOPOYÉTICO
LAS COMPLICACIONES HEMATOPOYÉTICAS, EN ALGUNOS CASOS FATALES, SE PRODUJERON OCASIONALMENTE CON RELACIÓN A LA ADMINISTRACIÓN DE FENITOÍNA. SE INCLUYERON TROMBOCITOPENIA, LEUCOPENIA, GRANULOCITOPENIA, AGRANULOCITOSIS Y PANCITOPENIA CON O SIN SUPRESIÓN DE MÉDULA ÓSEA.
SE HAN PRODUCIDO VARIOS REPORTES QUE SUGIEREN UNA RELACIÓN ENTRE LA FENITOÍNA Y EL DESARROLLO DE LINFOADENOPATÍA (LOCAL O GENERALIZADA), INCLUYENDO LA HIPERPLASIA BENIGNA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS, PSEUDOLINFOMA, LINFOMA Y ENFERMEDAD DE HODGKIN. AUNQUE NO SE HA ESTABLECIDO UNA RELACIÓN CAUSA-EFECTO, LA MANIFESTACIÓN DE UNA LINFOADENOPATÍA INDICARÍA LA NECESIDAD DE DIFERENCIAR ÉSTA CONDICIÓN DE OTROS TIPOS DE PATOLOGÍAS DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS. LA IMPLICACIÓN DE UN GANGLIO LINFÁTICO PODRÍA PRODUCIRSE CON O SIN SÍNTOMAS Y SIGNOS SEMEJANTES A LOS DE HSS/DRESS (VER SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO - SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD / REACCIÓN A LOS MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS). EN TODOS LOS CASOS DE LINFOADENOPATÍAS SE INDICA OBSERVACIÓN DE SEGUIMIENTO DURANTE UN PERÍODO DE TIEMPO PROLONGADO, REALIZANDO LOS ESFUERZOS NECESARIOS PARA LOGRAR EL CONTROL DE LAS CRISIS USANDO MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVANTES ALTERNATIVOS.
SI OCURRIESEN MACROCITOSIS Y ANEMIA MEGALOBLÁSTICA, ESTAS CONDICIONES RESPONDEN USUALMENTE A UN TRATAMIENTO CON ÁCIDO FÓLICO. SI SE INCORPORA EL ÁCIDO FÓLICO AL TRATAMIENTO CON FENITOÍNA, PODRÍA OCURRIR UNA DISMINUCIÓN DEL CONTROL DE LAS CRISIS.
EFECTO SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
SI LOS NIVELES SÉRICOS DE FENITOÍNA PERMANECEN EN FORMA SOSTENIDA POR ENCIMA DEL RANGO ÓPTIMO, SE PODRÍAN PRODUCIR ESTADOS DE CONFUSIÓN MENTAL, REFERIDOS COMO 'DELIRIO,' 'PSICOSIS' O 'ENCEFALOPATÍA,' O, RARA VEZ, COMO DISFUNCIÓN CEREBELOSA IRREVERSIBLE Y/O ATROFIA CEREBELOSA. DE ACUERDO CON ESTO, SE RECOMIENDA QUE, AL APARECER EL PRIMER SIGNO DE TOXICIDAD AGUDA, SE DETERMINEN LOS NIVELES SÉRICOS DEL FÁRMACO. SI LOS NIVELES SÉRICOS SON EXCESIVOS, SE INDICA LA DISMINUCIÓN DE LA DOSIS DE FENITOÍNA; SI LOS SÍNTOMAS PERSISTEN, SE RECOMIENDA LA TERMINACIÓN DEL TRATAMIENTO CON FENITOÍNA.

EFECTO METABÓLICO
EN VIRTUD DE REPORTES AISLADOS QUE HAN ASOCIADO A LA FENITOÍNA CON EXACERBACIÓN DE LA PORFIRIA, SE DEBE TENER PRECAUCIÓN CUANDO SE USE EL MEDICAMENTO EN PACIENTES QUE PADEZCAN ESTA ENFERMEDAD.
SE HA REPORTADO HIPERGLICEMIA, RESULTANTE DE LOS EFECTOS INHIBITORIOS DEL FÁRMACO SOBRE LA LIBERACIÓN DE LA INSULINA. EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS, LA FENITOÍNA TAMBIÉN PODRÍA AUMENTAR LOS NIVELES SÉRICOS DE GLUCOSA.
EFECTO MUSCULOESQUELÉTICO
SE CREE QUE LA FENITOÍNA Y OTROS ANTICONVULSIVANTES, QUE HAN DEMOSTRADO INDUCIR LA ENZIMA CYP450, AFECTAN EL METABOLISMO MINERAL ÓSEO DE MANERA INDIRECTA MEDIANTE EL AUMENTO DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D3. LA UTILIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CRÓNICO CON FENITOÍNA EN PACIENTES EPILÉPTICOS SE HA ASOCIADO CON UN INCREMENTO DEL RIESGO DE TRASTORNOS DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA, QUE PUEDE CONDUCIR AL DESARROLLO DE OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS, OSTEOMALACIA, FRACTURAS ÓSEAS, HIPOCALCEMIA E HIPOFOSFATEMIA. DURANTE EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO SE RECOMIENDA MONITOREAR LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DEL PACIENTE.
MUJERES EN EDAD FÉRTIL
LA FENITOÍNA 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 DE DESARROLLO.
PERIODO POSTPARTO
PUEDEN PRESENTARSE TRASTORNOS HEMORRÁGICOS POTENCIALMENTE MORTALES RELACIONADOS CON LA DIMINUCIÓN DE LOS NIVELES DE FACTORES DE COAGULACIÓN DEPENDIENTES DE LA VITAMINA K EN NEONATOS EXPUESTOS A FENITOÍNA IN ÚTERO. ESTA CONDICIÓN INDUCIDA POR MEDICAMENTOS PUEDE PREVENIRSE CON LA ADMINISTRACIÓN DE

VITAMINA K A LA MADRE ANTES DEL NACIMIENTO DEL NEONATO Y AL NEONATO POSTERIOR AL NACIMIENTO.
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE QUE USA FORMULACIÓN ORAL DE FENITOÍNA
LOS PACIENTES QUE ESTÉN TOMANDO FENITOÍNA, DEBEN SER ADVERTIDOS DE LA IMPORTANCIA DE ADHERIRSE ESTRICTAMENTE AL RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN PRESCRITO Y DE INFORMAR A SU MÉDICO SOBRE CUALQUIER CONDICIÓN CLÍNICA QUE LES IMPIDA TOMARSE ORALMENTE EL MEDICAMENTO EN LA FORMA PRESCRITA, POR EJEMPLO, UNA CIRUGÍA, ETC.
SE LES DEBE INFORMAR A LOS PACIENTES LA NECESIDAD DE EMPLEAR UN DISPOSITIVO DE MEDIDA EXACTO CUANDO SE USA LA SUSPENSIÓN ORAL.
A LOS PACIENTES TAMBIÉN SE LES DEBE ADVERTIR QUE NO DEBEN USAR OTROS MEDICAMENTOS, NI BEBIDAS ALCOHÓLICAS, SIN RECIBIR PRIMERO ASESORÍA MÉDICA.
LOS PACIENTES DEBEN RECIBIR INSTRUCCIONES DE LLAMAR A SU MÉDICO, EN CASO DE DESARROLLAR ERUPCIÍN CUTÁNEA.
SE DEBE ENFATIZAR LA IMPORTANCIA DE MANTENER UNA BUENA HIGIENE DENTAL, CON EL FIN DE MINIMIZAR EL DESARROLLO DE HIPERPLASIA GINGIVAL Y SUS COMPLICACIONES.
FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA
FERTILIDAD
LA FENITOÍNA NO HA TENIDO EFECTO DIRECTO EN LA FERTILIDAD EN ESTUDIOS EN ANIMALES.
USO EN EL EMBARAZO
LA FENITOÍNA ATRAVIESA LA PLACENTA EN HUMANOS.
VARIOS REPORTES SUGIEREN UNA ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS POR MUJERES CON EPILEPSIA Y UNA FRECUENCIA MÁS ALTA DE DEFECTOS CONGÉNITOS EN LOS HIJOS NACIDOS DE ESTAS MUJERES. UN NÚMERO MENOR DE REPORTES SISTEMÁTICOS O ANECDÓTICOS SUGIEREN UNA POSIBLE RELACIÓN SEMEJANTE CON EL USO DE TODOS LOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS CONOCIDOS.
LOS REPORTES QUE SUGIEREN UNA FRECUENCIA MÁS ALTA DE DEFECTOS CONGÉNITOS ENTRE LOS HIJOS DE MUJERES EPILÉPTICAS TRATADAS CON FÁRMACOS, NO SE PUEDEN CONSIDERAR ADECUADOS PARA PROBAR UNA RELACIÓN DEFINITIVA DE CAUSA Y EFECTO. EXISTEN PROBLEMAS METODOLÓGICOS INTRÍNSECOS, PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS ADECUADOS DE LA TERATOGENICIDAD DE ESTE FÁRMACO EN HUMANOS. LOS FACTORES GENÉTICOS, O LA AFECCIÓN EPILÉPTICA MISMA, PODRÍAN SER CAUSAS MÁS IMPORTANTES, QUE LA MISMA FARMACOTERAPIA, DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS. LA GRAN MAYORÍA DE LAS MADRES TRATADAS CON MEDICACIÓN ANTICONVULSIVA, DAN A LUZ RECIÉN NACIDOS NORMALES. ES IMPORTANTE SEÑALAR, QUE LOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS NO DEBEN SER DESCONTINUADOS EN AQUELLAS PACIENTES QUE LOS TOMAN PARA PREVENIR CRISIS MAYORES, DEBIDO A LA FUERTE POSIBILIDAD DE PRECIPITAR ESTATUS EPILÉPTICO ACOMPAÑADO POR HIPOXIA Y POSIBLE AMENAZA PARA LA VIDA. EN LOS CASOS INDIVIDUALES, DONDE LA SEVERIDAD Y LA FRECUENCIA DEL TRASTORNO CONVULSIVO SEAN TALES QUE LA SUPRESIÓN DE LA MEDICACIÓN NO PLANTEE UNA AMENAZA SERIA PARA LAS PACIENTES, SE PODRÍA CONSIDERAR LA DESCONTINUACIÓN DEL FÁRMACO ANTES Y DURANTE EL EMBARAZO, AUNQUE NO SE PUEDE ESTABLECER CON ALGUNA CONFIANZA QUE AÚN LAS CONVULSIONES LEVES NO REPRESENTEN ALGÚN RIESGO PARA EL EMBRIÓN O EL FETO EN DESARROLLO. EL MÉDICO PRESCRIPTOR DEBERÁ TOMAR EN CUENTA ESTAS CONSIDERACIONES, PARA EL TRATAMIENTO O ASESORAMIENTO DE MUJERES EPILÉPTICAS CON POTENCIAL REPRODUCTIVO.
ADEMÁS DE LOS REPORTES DE UNA FRECUENCIA MÁS ALTA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS COMO LABIO/PALADAR HENDIDO Y MALFORMACIONES CARDIACAS EN LOS HIJOS DE MUJERES QUE RECIBEN FENITOÍNA Y OTROS FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS, SE HAN PRODUCIDO REPORTES DE UN SÍNDROME HIDANTOÍNICO FETAL. ESTE CONSISTE EN RASGOS FACIALES DISMÓRFICOS, HIPOPLASIA DE UÑAS Y DEDOS, DEFICIENCIA EN EL CRECIMIENTO FETAL (INCLUYENDO MICROCEFALIA) Y DEFICIENCIA MENTAL EN LOS NIÑOS NACIDOS DE MADRES QUE HAN RECIBIDO FENITOÍNA.
SE HAN PRODUCIDO ALGUNOS REPORTES AISLADOS DE MALIGNIDADES, INCLUSO DE NEUROBLASTOMA, EN NIÑOS CUYAS MADRES RECIBIERON FENITOÍNA DURANTE EL EMBARAZO.
LA FENITOÍNA SÓLO DEBE UTILIZARSE EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL Y MUJERES EMBARAZADAS SI EL BENEFICIO POTENCIAL SUPERA EL RIESGO.
CUANDO SEA APROPIADO ACONSEJE A LAS MUJERES EMBARAZADAS Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL ACERCA DE TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS.
UNA ELEVADA PROPORCIÓN DE LAS PACIENTES PRESENTAN AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS DURANTE EL EMBARAZO, A

CAUSA DE LA ALTERACIÓN DE LA ABSORCIÓN O EL METABOLISMO DE LA FENITOÍNA. LA MEDICIÓN PERIÓDICA DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FENITOÍNA ES ESPECIALMENTE ÚTIL EN EL TRATAMIENTO DE UNA PACIENTE EPILÉPTICA EMBARAZADA, COMO GUÍA PARA EL AJUSTE APROPIADO DE LA DOSIS. SIN EMBARGO, PROBABLEMENTE ESTARÁ INDICADA LA RESTAURACIÓN DE LA DOSIS ORIGINAL DESPUÉS DEL PARTO.
SE HAN REPORTADO DEFECTOS NEONATALES DE LA COAGULACIÓN DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS, EN BEBÉS NACIDOS DE MADRES EPILÉPTICAS RECIBIENDO FENOBARBITAL Y/O FENITOÍNA. SE HA DEMOSTRADO QUE LA VITAMINA K PREVIENE O CORRIGE ESTE DEFECTO Y SE RECOMIENDA ADMINISTRÁRSELA A LA MADRE ANTES DEL PARTO Y AL NEONATO DESPUÉS DEL NACIMIENTO.
LAS MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE NO ESTÁN PLANEANDO UN EMBARAZO, DEBEN SER INFORMADAS SOBRE EL USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EFICACES DURANTE EL TRATAMIENTO. LA FENITOÍNA PUEDE RESULTAR EN UN FRACASO DEL EFECTO TERAPÉUTICO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES (VER SECCIÓN 4.5 INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN).
LA FENITOÍNA ES TERATOGÉNICA EN RATAS, RATONES Y CONEJOS
USO EN MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA
NO SE RECOMIENDA LA LACTANCIA MATERNA DEL INFANTE PARA LAS MUJERES QUE ESTÉN TOMANDO ESTE FÁRMACO, YA QUE APARENTEMENTE LA FENITOÍNA SE SECRETA EN BAJAS CONCENTRACIONES EN LA LECHE HUMANA. LA CONCENTRACIÓN DE LA FENITOÍNA EN LA LECHE MATERNA ES APROXIMADAMENTE UNA TERCERA PARTE DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA MATERNA CORRESPONDIENTE.
EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y USO DE MÁQUINAS
LOS PACIENTES DEBEN SER ADVERTIDOS DE NO MANEJAR VEHÍCULOS AUTOMOTORES U OPERAR MAQUINARIA POTENCIALMENTE PELIGROSA HASTA QUE ESTÉN SEGUROS DE QUE ESTA MEDICACIÓN NO AFECTARÁ SU CAPACIDAD PARA DESEMPEÑARSE EN ESAS ACTIVIDADES.
EFECTOS INDESEABLES
SE HAN REPORTADO LAS SIGUIENTES REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON FENITOÍNA (FRECUENCIA DESCONOCIDA) NO ES POSIBLE ESTIMARSE CON LOS DATOS DISPONIBLES):
EL ORGANISMO COMO UN TODO: REACCIÓN ANAFILACTOIDE Y ANAFILAXIS.
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: LAS REACCIONES ADVERSAS EN ESTE SISTEMA SON COMUNES Y GENERALMENTE ESTÁN RELACIONADAS CON LA DOSIS. ENTRE LAS REACCIONES SE INCLUYEN NISTAGMO, ATAXIA, TRASTORNOS DEL HABLA (DISARTRIA), COORDINACIÓN DISMINUIDA Y CONFUSIÓN MENTAL. SE HA REPORTADO ATROFIA CEREBELOSA, Y APARECE MÁS PROBABLEMENTE EN CASOS DE NIVELES ELEVADOS DE FENITOÍNA Y/O DURANTE EL USO DE FENITOÍNA A LARGO PLAZO. (VÉASE LA SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO - EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL). TAMBIÉN SE HAN OBSERVADO MAREO, VÉRTIGO, INSOMNIO, NERVIOSISMO PASAJERO, CONTRACCIONES MOTORAS, CEFALEA, PARESTESIA Y SOMNOLENCIA. RARA VEZ SE HAN PRODUCIDO REPORTES DE DISQUINESIAS INDUCIDAS POR FENITOÍNA, INCLUYENDO COREA, DISTONÍA, TEMBLOR Y ASTERIXIS, SIMILARES A LAS INDUCIDAS POR LAS FENOTIAZINAS Y OTROS MEDICAMENTOS NEUROLÉPTICOS.
EN PACIENTES QUE ESTÁN RECIBIENDO TRATAMIENTO PROLONGADO CON FENITOÍNA SE HA OBSERVADO QUE PUEDEN PRESENTAR POLINEUROPATÍA PERIFÉRICA PREDOMINANTEMENTE SENSORIAL.
SISTEMA DEL TEJIDO CONECTIVO: TOSQUEDAD DE LOS RASGOS FACIALES, AGRANDAMIENTO DE LOS LABIOS, HIPERPLASIA GINGIVAL, HIPERTRICOSIS Y ENFERMEDAD DE PEYRONIE.
SISTEMA GASTROINTESTINAL: FALLA HEPÁTICA AGUDA, HEPATITIS TÓXICA, DAÑO HEPÁTICO, VÓMITO, NÁUSEA Y CONSTIPACIÓN. (VER LA SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO - LESIÓN HEPÁTICA).
SISTEMA HEMATOPOYÉTICO: SE HAN REPORTADO COMPLICACIONES HEMATOPOYÉTICAS, ALGUNAS VECES FATALES, EN ASOCIACIÓN CON LA ADMINISTRACIÓN DE LA FENITOÍNA. ESTAS HAN INCLUIDO TROMBOCITOPENIA, LEUCOPENIA, GRANULOCITOPENIA, AGRANULOCITOSIS Y PANCITOPENIA, CON O SIN SUPRESIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA. TAMBIÉN HA OCURRIDO MACROCITOSIS Y ANEMIA MEGALOBLÁSTICA. SE HAN REPORTADO LINFOADENOPATÍAS, INCLUYENDO HIPERPLASIA BENIGNA DE GANGLIO LINFÁTICO, PSEUDOLINFOMA, LINFOMA Y ENFERMEDAD DE HODGKIN. (VÉASE LA SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO- SISTEMA HEMATOPOYÉTICO). TAMBIÉN SE HA INFORMADO DE APLASIA PURA DE GLÓBULOS ROJOS.
SISTEMA INMUNOLÓGICO: HSS/DRESS (VER SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO - SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD/ REACCIÓN A LOS MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS), LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, PERIARTERITIS NODOSA Y ANOMALÍAS EN LAS INMUNOGLOBULINAS. SE HA REPORTADO

ANGIOEDEMA EN PACIENTES TRATADOS CON FENITOÍNA (VER SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO - ANGIOEDEMA)
INVESTIGACIONES: PRUEBA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA ANORMAL
SISTEMA DERMATOLÓGICO: LAS MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS, ACOMPAÑADAS ALGUNAS VECES POR FIEBRE, HAN INCLUIDO ERUPCIÓNES ESCARLATINIFORMES O MORBILIFORMES. LO MÁS COMÚN, ES UNA ERUPCIÓN MORBILIFORME (TIPO SARAMPIÓN); LOS OTROS TIPOS DE DERMATITIS SE HAN VISTO MÁS RARAMENTE. OTRAS FORMAS MÁS SERIAS, QUE PODRÍAN SER FATALES, INCLUYE DERMATITIS BULLOSAS, EXFOLIATIVAS O PURPÚRICAS, LUPUS ERITEMATOSO, PEAG, SÍNDROME DE SJS Y TEN. (VÉASE LA SECCIÓN 4.4- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO - REACCIONES DERMATOLÓGICAS SERIAS). SE HA REPORTADO URTICARIA. SENTIDOS ESPECIALES: ALTERACIÓN DEL GUSTO.
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO: SE HAN ASOCIADO FRACTURAS Y OSTEOMALACIA CON EL USO A LARGO PLAZO (> 10 AÑOS) DE FENITOÍNA EN PACIENTES CON EPILEPSIA CRÓNICA. TAMBIÉN SE HA REPORTADO OSTEOPOROSIS Y OTROS DESÓRDENES DEL METABOLISMO ÓSEO TALES COMO HIPOCALCEMIA, HIPOFOSFATEMIA Y DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES DE METABOLITOS DE VITAMINA D.
SOBREDOSIFICACIÓN
SE DESCONOCE LA DOSIS LETAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. EN ADULTOS, LA DOSIS LETAL SE HA ESTIMADO EN 2 G A 5 G. LOS SÍNTOMAS INICIALES SON NISTAGMO, ATAXIA Y DISARTRIA. OTROS SIGNOS SON TEMBLOR, HIPERREFLEXIA, SOMNOLENCIA, LETARGO, TRASTORNOS DEL HABLA, VISIÓN BORROSA, NAUSEA Y VÓMITO. EL PACIENTE SE PUEDE TORNAR COMATOSO E HIPOTENSO. SE HAN REPORTADO CASOS DE BRADICARDIA Y ASÍSTOLE/PARO CARDIACO (VER SECCIÓN 4.4 ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA SU USO - EFECTOS CARDIACOS). LA MUERTE SE DEBERÍA A DEPRESIÓN RESPIRATORIA Y CIRCULATORIA.
EXISTEN DIFERENCIAS MARCADAS ENTRE LOS INDIVIDUOS, CON RESPECTO A LOS NIVELES SÉRICOS DE FENITOÍNA EXISTENTES CUANDO OCURRE LA TOXICIDAD. EL NISTAGMO DE LA MIRADA LATERAL APARECE USUALMENTE A 20 MCG/ML Y LA ATAXIA A 30 MCG/ML. LA DISARTRIA Y EL LETARGO, APARECEN CUANDO LA CONCENTRACIÓN SÉRICA ES >40 MCG/ML, PERO SE HA REPORTADO UNA CONCENTRACIÓN TAN ALTA COMO 50 MCG/ML, SIN TOXICIDAD EVIDENTE. HA OCURRIDO LA INGESTA DE CANTIDADES TAN ALTAS COMO 25 VECES LA DOSIS TERAPÉUTICA, RESULTANTES EN UNA CONCENTRACIÓN SÉRICA > 100 MCG/ML, CON RECUPERACIÓN COMPLETA POSTERIOR. SE HAN REPORTADO ATROFIA Y DISFUNCIÓN CEREBELOSA IRREVERSIBLE.
TRATAMIENTO
EL TRATAMIENTO ES INESPECÍFICO, YA QUE NO EXISTE UN ANTÍDOTO CONOCIDO.
SE DEBE VIGILAR CUIDADOSAMENTE EL FUNCIONAMIENTO ADECUADO DE LOS SISTEMAS RESPIRATORIO Y CIRCULATORIO, IMPLEMENTANDO LAS MEDIDAS DE SOPORTE QUE SEAN NECESARIAS. SE PODRÍA CONSIDERAR UNA HEMODIÁLISIS, YA QUE LA FENITOÍNA NO SE UNE COMPLETAMENTE A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS. SE HA UTILIZADO LA TRASFUSIÓN DE INTERCAMBIO COMPLETO, EN EL TRATAMIENTO DE INTOXICACIÓN SEVERA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.
EN LOS CASOS DE SOBREDOSIFICACIÓN AGUDA, SE DEBE TENER EN CUENTA LA POSIBILIDAD DE LA PRESENCIA DE OTROS DEPRESORES DEL SNC, INCLUIDO EL ALCOHOL.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: LOS REPORTES E INFORMES DE FARMACOVIGILANCIA DEBEN PRESENTARSE A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS CON LA PERIODICIDAD ESTABLECIDA EN LA RESOLUCIÓN Nº 2004009455 DEL 28 DE MAYO DE 2004.

ALMACENAMIENTO: ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.

OBSERVACIONES: MEDICAMENTO ESENCIAL: LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NÚMERO DE LOTE. EL TITULAR 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.

VIDA UTIL: 2 AÑOS a partir de la fecha de fabricación

EXPEDIENTE: 20040082 **RADICACION:** 20231166837 **FECHA:** 2023/06/26

ARTICULO SEGUNDO: Los artes de material de envase, empaque e inserto (si aplica), seguirán siendo los aprobados a la fecha, los cuales deben incluir el número de Registro Sanitario otorgado en el presente Acto Administrativo.

ARTÍCULO TERCERO: El titular adquiere el compromiso de implementar/continuar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando se requiera, como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995.

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular del registro sanitario, el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir 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.

ARTICULO QUINTO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 26 de Junio de 2023

La impresión en soporte cartular (papel) es una reproducción del documento original que se encuentra en formato electrónico firmado digitalmente, cuya representación digital goza de plena autenticidad, integridad y no repudio, en cumplimiento de la ley 527 de 1999 (Artículos 6 a 13 y 28) y de la ley 962 de 2005 (Artículo 6)

NOTA: La información consignada es fiel copia de la inscrita en la Base de Datos de Registros Sanitarios del INVIMA a la fecha de su expedición. El documento electrónico se puede consultar en la dirección http://www.invima.gov.co

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



Luis Guillermo Restrepo Velez
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS BIOLÓGICOS

RESOLUCION Nro. 2023034553 del 27 de Julio de 2023

Por la cual se concede la modificación de aspectos administrativos-legales de un Registro Sanitario.

El Director 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, Decreto 334 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE:	20040082	**RADICACION:**	20231152355	**FECHA:**	2023/06/08
REGISTRO SANITARIO No.	INVIMA 2023M-0012849-R2	**VIGENCIA:**		2028/09/06	

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20231152355 de fecha 2023/06/08 el Señor(a) RUBBY ESPERANZA ARISTIZABAL actuando en calidad de apoderado y/o representante legal de la sociedad titular o importadora, presentó solicitud de Modificación de Registro Sanitario del producto EPAMIN ® SUSPENSION, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER , en el sentido de que se apruebe: Actualización de Nomenclatura, sin Cambio de ubicación y/o dirección de Fabricantes, Envasadores y/o Acondicionadores Secundario,

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Una vez revisada la información allegada por el interesado (a), este Despacho procede a realizar las siguientes consideraciones:

Que el Decreto 334 de 2022 “Por el cual se establecen disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos; de información y publicidad de medicamentos y productos fitoterapéuticos; de adopción de medidas para garantizar el abastecimiento de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y biológicos; y se dictan otras relacionadas con estos productos”, establece en su artículo 5:

“Artículo 5. Clases de modificaciones al registro sanitario. Las modificaciones al registro sanitario de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos, de acuerdo al nivel de riesgo e impacto sobre el producto, se clasifican en:

5.1 Modificaciones administrativo-legales: Implican cambios en la información del registro sanitario, que no versan sobre calidad, seguridad y eficacia del medicamento, pero que pueden conllevar a cambios en el contenido del acto administrativo por el cual se otorgó el registro sanitario, los cuales dependiendo del cambio, podrán hacerse como una notificación de novedad o requerirá aprobación del INVIMA, lo cual será definido en las guías por producto de las que trata el artículo 6 del presente decreto(…)”.

De otro lado, el Numeral 8,1 del Artículo 8 del precitado Decreto establece:

“Artículo 8. Procedimiento para tramitar las modificaciones. Las solicitudes de modificación al registro sanitario, se presentarán en cualquier momento, dentro de la vigencia del mismo, diligenciando la información en los formatos que defina Ei INVIMA, con observancia de lo determinado en las guías de que trata el artículo 6 del presente decreto por medicamento y se tramitarán de la siguiente forma:

8.1 Aspectos administrativos-legales: El titular del registro sanitario o su apoderado, radicará ante el INVIMA la solicitud, anexando la documentación soporte de la misma, según lo establecido en la guía emitida por el INVIMA. Dependiendo del cambio podrán hacerse como una notificación de novedad o requerirá aprobación previa, lo cual será definido en las guías por producto de las que trata el artículo 6 del presente decreto.

8.1 Aspectos administrativos-legales: El titular del registro sanitario o su apoderado, radicará ante el INVIMA la solicitud, anexando la documentación soporte de la misma, según lo establecido en la guía emitida por el INVIMA. Dependiendo del cambio podrán hacerse como una notificación de novedad o requerirá aprobación previa, lo cual será definido en las guías por producto de las que trata el artículo 6 del presente decreto.

Para el caso de cambios que requieran aprobación previa, el INVIMA tendrá un (1) mes siguiente a la radicación para expedir el correspondiente acto administrativo de modificación al registro sanitario. Estas modificaciones podrán ser implementadas por el titular, una vez el INVIMA emita el acto administrativo que la aprueba.

Si dentro del término antes mencionado, el INVIMA determina que necesita información adicional o aclaración a los documentos presentados, esa entidad podrá requerir al titular del registro sanitario, por una única vez, para que aclare o allegue información. El titular tendrá un plazo de un (1) mes, contado a partir de la comunicación del auto de requerimiento respectivo, para radicar la respuesta correspondiente, salvo que antes de vencer el plazo concedido solicite prórroga hasta por un término igual. Si dentro de este plazo, el interesado no allega la información solicitada, se entenderá que desiste de la petición y, en consecuencia, el INVIMA procederá a declarar el desistimiento de la petición.

A partir del día hábil siguiente al que el titular aporte los documentos o informes requeridos, se reactivará el término para resolver la solicitud de modificación que requiera aprobación previa mediante acto administrativo.”

Que, revisada la solicitud se evidencia que la misma corresponde a las denominadas por la norma como

modificación de aspectos administrativos-legales y que el interesado (a) ha manifestado cumplir con los requisitos antes descritos, por lo tanto, este despacho accede a su solicitud.

Que los artes de material de empaque que se vean impactados por una modificación administrativo-legal del registro sanitario, podrán ser agotados hasta finalizar inventario sin tener que solicitar autorización de agotamiento (artículo 23 del Decreto 334 de 2022).

Así mismo, el Decreto 334 de 2022, en su artículo 9, dispuso que:

"(…) El INVIMA, podrá en el ejercicio de sus actividades de inspección, vigilancia y control o durante las visitas de certificación y auditoría, solicitar información y soportes al titular, sobre cambios o notificaciones implementados previamente, y para los cuales es mandatorio su registro y compilación o aquellos que son objeto de notificación al INVIMA, según el artículo 8 del presente decreto. (…)

Si, en el marco de tales actividades de revisión y control posterior, el INVIMA determina que hay incumplimiento a lo aprobado o informado, se procederá a la aplicación de la(s) medidas sanitarias de seguridad que correspondan."

En mérito de lo expuesto, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: MODIFICAR DE FORMA AUTOMÁTICA la Resolución que concedió/renovó el Registro Sanitario No. INVIMA 2023M-0012849-R2 , para el producto EPAMIN ® SUSPENSION, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER en el sentido de APROBAR;

Cambio o actualización de

Para Actualización de Nomenclatura, sin Cambio de ubicación y/o dirección de Fabricantes, Envasadores y/o Acondicionadores Secundario : Se aprueba la actualización de la dirección de OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA a CARRERA 69 NO. 21 - 63, BODEGAS 1 Y 6

ARTICULO SEGUNDO: Los derechos que se deriven de esta Resolución, quedarán sujetos a lo dispuesto en el Decreto 334 de 2022, al cumplimiento de los demás requisitos exigibles según la normatividad sanitaria vigente en la materia y a las actividades de Inspección, Vigilancia y Control a que haya lugar, por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA.

ARTICULO TERCERO: por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular del registro sanitario, el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir 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.

ARTICULO CUARTO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 27 de Julio de 2023

La impresión en soporte cartular (papel) es una reproducción del documento original que se encuentra en formato electrónico firmado digitalmente, cuya representación digital goza de plena autenticidad, integridad y no repudio, en cumplimiento de la ley 527 de 1999 (Artículos 6 a 13 y 28) y de la ley 962 de 2005 (Artículo 6)

NOTA: La información consignada es fiel copia de la inscrita en la Base de Datos de Registros Sanitarios del INVIMA a la fecha de su expedición. El documento electrónico se puede consultar en la dirección http://www.invima.gov.co

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



Luis Guillermo Restrepo Velez
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS