



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. 2022006602 DE 6 de Abril de 2022
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución 2016038129 del 27 de septiembre de 2016 el INVIMA concedió Renovación al Registro Sanitario INVIMA 2016M - 0005188-R1, para IMPORTAR Y VENDER el producto FENATEN FENITOINA SODICA 250 mg/ 5mL SOLUCION INYECTABLE I.V. a favor de LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. con domicilio en MÉXICO.

Que el INVIMA mediante Resolución 2020021181 del 30 de junio del 2020 resolvió MODIFICAR DE FORMA AUTOMÁTICA la Resolución 2016038129 del 27 de septiembre de 2016, mediante la cual el INVIMA concedió Renovación al Registro Sanitario en el sentido de APROBAR: 1. Cambio de dirección del importador PISA FARMACÉUTICA DE COLOMBIA S.A. pasando a: Vereda de Tibito - Parque Industrial Gran Sabana - Unidad Privada 43 en Tocancipá (Cundinamarca). 2. Los artes de material de envase y empaque (etiqueta y caja plegadiza) e inserto allegado mediante radicado No. 20201055440 del 09/03/2020, como único diseño autorizado para todas las presentaciones aprobadas, reemplazando los anteriores y de los cuales reposa copia en el expediente.

Que mediante radicado No. 20211150873 del 2 de agosto de 2021, el Señor Carlos Alberto Ramírez, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad PISA FARMACEUTICA DE COLOMBIA S.A. con domicilio en Bogotá D.C.-Colombia, solicita renovación al Registro Sanitario INVIMA 2016M - 0005188-R1 para el producto FENATEN® 250MG/5ML SOLUCION INYECTABLE en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. con domicilio en México.

Que mediante auto No. 2021013784 del 1 de octubre de 2021, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos requirió: Información Farmacológica, Buenas Prácticas de Manufactura, Presentaciones Comerciales, Estabilidad e Inserto

Que mediante radicado No. 20211230275 del 02 de noviembre de 2021, el Señor Carlos Alberto Ramírez, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad PISA FARMACEUTICA DE COLOMBIA S.A. con domicilio en Bogotá D.C.-Colombia, allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20211150873 del 2 de agosto de 2021 y como respuesta al auto No. 2021013784 del 1 de octubre de 2021, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. ubicado en Calle 7 N°. 1308, Zona Industrial de Guadalajara, Estado de Jalisco, México fueron emitidas por el INVIMA mediante Resolución No. 2018056462 del 24 de diciembre de 2018 con vigencia hasta el 06 de febrero de 2022 para la fabricación de medicamentos estériles en forma farmacéutica líquidos soluciones parenterales de pequeño volumen (ampolla de vidrio).

Que mediante radicado 20211199430 del 30 de septiembre de 2021, el interesado radicó en el término legal establecido dentro de la regulación vigente, la solicitud de renovación de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura ante el Instituto; por lo anterior de conformidad con lo señalado en el Artículo 35 del Decreto 019 de 2012, la certificación otorgada mediante la Resolución 2018056462 del 24 de diciembre de 2018 se entenderá prorrogada, hasta tanto la administración se pronuncie de fondo frente a la radicación de renovación.

Que las Buenas Prácticas de Manufactura del acondicionador LOGICALL S.A. ubicado en CARRERA 106 NRO. 15A- 25 MANZANA 9 BODEGA 16 ZONA FRANCA FONTIBON, BOGOTA - D.C. fueron emitidas por el INVIMA mediante Resolución No. 2019033035 del 2 de agosto de 2019 con vigencia hasta el 17 de septiembre de 2022 para el acondicionamiento secundario (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, colocación de stickers, etiquetas, sellos de seguridad e insertos) de medicamentos estériles y no estériles, para



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. 2022006602 DE 6 de Abril de 2022
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

principios activos: comunes, antibióticos betalactámicos y no betalactámicos, hormonas de tipo sexual y no sexual, inmunosupresores, citostáticos y biológicos, que requieren y no requieren cadena de frío en todas las formas farmacéuticas.

Que el inserto y los artes del material de empaque y envase (cajas y etiquetas) para las presentaciones comerciales allegados mediante radicado No. 20211230275 del 02 de noviembre de 2021 (Folios 35-37). cumplen con lo dispuesto en el artículo 72 del Decreto 677 de 1995, y para el caso del inserto, cumple según lo conceptualizado por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 23 de 2015 numeral 3.16.10 de la SEMPB y en el Acta 25 de 2019 numeral 3.1.9.2. de la SEMPB por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que mediante estudios de estabilidad naturales realizados con la siguiente frecuencia de tiempos: 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y bajo condiciones de humedad y Temperatura de ($30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) ($65\%\text{HR}\pm 5\%$) del producto envasado en ampollita de vidrio transparente incoloro tipo I en tres (3) lotes industriales y para el fabricante LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. presentados en el Radicado 20211150873 del 2 de agosto de 2021 se soporta un tiempo de vida útil de 24 meses a partir de la fabricación del medicamento. Que mediante estudios de estabilidad realizados con la siguiente frecuencia de tiempos: 0 y 1 horas bajo condiciones de Temperatura de $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ del producto diluido en Cloruro de Sodio 0,9% en tres (3) lotes industriales y para el fabricante LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. presentados en el Radicado 20211150873 del 2 de agosto de 2021 se soporta un tiempo de vida útil de 1 hora a partir de la dilución del medicamento.

Que la documentación técnico/ legal allegada por el interesado, cumple con lo establecido en el Decreto 677 de 1995, el Decreto 2086 de 2010 y el producto se encuentra incluido en la Norma Farmacológica No. 19.9.0.0.N10, Acta 23 de 2015 numeral 3.16.10 de la SEMPB y en el Acta 25 de 2019 numeral 3.1.9.2. de la SEMPB.3.1.9.2.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO. -	Renovar REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
PRODUCTO:	FENATEN® 250 mg/5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE. I.V.
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2022M-0005188-R1 INVIMA 2006M-0005188
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. con domicilio en Av. España No. 1840, Colonia Moderna, Guadalajara, Estado de Jalisco, MEXICO
FABRICANTE:	LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. con domicilio en Calle 7 N°. 1308, Zona Industrial de Guadalajara, Estado de Jalisco, MEXICO
IMPORTADOR:	PISA FARMACÉUTICA DE COLOMBIA S.A. con domicilio en Calle 106 No. 23-61 Oficina 206, BOGOTA - D.C.
ACONDICIONADOR:	LOGICALL S.A. ubicado en CARRERA 106 No. 15A- 25 MANZANA 9 BODEGA 16 Zona Franca Fontibón, BOGOTA - D.C.
CONDICION DE VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	SOLUCION INYECTABLE
VIAS DE ADMINISTRACION:	INTRAVENOSA
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada ampolla de 5 mL contiene FENITOINA SÓDICA 250 mg
PRESENT. COMERCIAL:	1F1005671002100 FENITOINA 50,0000 mg OTRAS SOLUCIONES INTRAVENOSA (FENATEN) AMPOLLA 5,0000ml / CAJA X 1 blíster en PVC que contiene 1 ampollita de vidrio tipo I (Borosilicato) transparente incoloro con 250mg en 5mL.
INDICACIONES:	Anticonvulsivante. Antiarrítmicos: arritmias auriculares y ventriculares especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica.
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	LOS REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS SE DEBEN PRESENTAR A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS - GRUPO DE



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. 2022006602 DE 6 de Abril de 2022
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

FARMACOVIGILANCIA MEDIANTE EL MECANISMO ESTABLECIDO POR EL INVIMA PARA TAL FIN Y EN LOS TIEMPOS ESTABLECIDOS EN LA NORMATIVIDAD SANITARIA VIGENTE APLICABLE, ASÍ MISMO EL INTERESADO DEBERÁ DISPONER DE UN INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD ACTUALIZADO PARA PRESENTAR A REQUERIMIENTO DEL INVIMA, POR ÚLTIMO, SE DEBE INFORMAR AL GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA LOS CAMBIOS DE SEGURIDAD QUE SE PRESENTEN DURANTE LA COMERCIALIZACIÓN DEL PRODUCTO.

**CONTRAINDICACIONES
Y ADVERTENCIAS:**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fenitoína, o sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo y tercer grado y en los pacientes con síndrome Adams-Stokes. La administración concomitante de fenitoína con delavirdina está contraindicada debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo, lactancia, trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de utilización. Embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

Generales.

La fenitoína no es eficaz para convulsiones de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, convulsiones 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.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso intravenoso de este fármaco, son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Podría ocurrir hipotensión cuando se administra el fármaco rápidamente por vía intravenosa. La velocidad de administración es muy importante; no debe exceder 50 mg/minuto en los adultos y 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto (el que sea más lento) en los neonatos y niños. A estas velocidades, la toxicidad estaría minimizada.

Usualmente ocurre hipotensión, cuando este fármaco se administra por vía intravenosa.

La vía intramuscular no está recomendada para el tratamiento del status epiléptico ya que no es posible alcanzar niveles séricos confiables de fenitoína dentro del rango terapéutico, con las dosis y los métodos de administración usados ordinariamente. En el tratamiento del status epiléptico se prefiere la vía intravenosa, debido a la demora que ocurre en la absorción de la fenitoína cuando se administra intramuscularmente.

Los antiepilépticos no se pueden discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de reducir la dosis, discontinuación o sustitución por otra medicación antiepiléptica alternativa, la implementación debe ser gradual. 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 fármaco antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.



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. 2022006602 DE 6 de Abril de 2022
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento se podría deber a una disponibilidad limitada de enzimas y ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta 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.

Varios informes de casos individuales han sugerido que puede existir un incremento, aunque muy raro, en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad, incluido exantema cutáneo y hepatotoxicidad, en pacientes de raza negra.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Suicidio.

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con Anti-epilépticos para cualquier indicación deben monitorizarse 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.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas a 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.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína

Efecto Cardiovascular.

Se puede producir hipotensión. Se han reportado reacciones cardiopáticas severas y muertes con arritmias, incluida bradicardia, de depresión auricular y ventricular y fibrilación ventricular. En algunos casos, las arritmias cardíacas han producido paros cardíacos/asistolía y muerte. Las complicaciones severas se han evidenciado generalmente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos. También se han informado eventos adversos cardíacos en adultos y niños sin enfermedad subyacente o comorbilidades con las dosis y tasas de infusión recomendadas. Por lo tanto, es necesario monitorear cuidadosamente la actividad cardíaca (incluida la respiratoria) cuando se administran dosis de carga I.V. de fenitoína.-Reducción en la tasa de administración o discontinuación de la dosis puede ser necesaria- La fenitoína se debe administrar con precaución en pacientes con hipotensión y/o insuficiencia severa del miocardio.

Toxicidad Local (incluido el Síndrome del Guante Púrpura).

Se ha presentado irritación e inflamación del tejido blando en el sitio de inyección con y sin extravasación de fenitoína intravenosa.



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. 2022006602 DE 6 de Abril de 2022
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Después de la inyección intravenosa periférica de fenitoína se han reportado edema, decoloración y dolor distal en el lugar de inyección (descritos como “síndrome del guante morado”). La irritación del tejido blando puede variar desde dolor leve a la palpación a necrosis extensa y desprendimiento de piel. El síndrome podría no desarrollarse durante varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser espontánea, se ha presentado necrosis de la piel e isquemia de las extremidades que han requerido intervenciones tales como fasciotomías, injerto de piel y, en casos raros, amputación.

Deberá evitarse la administración inapropiada, incluida la inyección subcutánea o perivascular.

La administración intramuscular de fenitoína puede producir dolor, necrosis y formación de abscesos en el sitio de inyección

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o la 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 mortales o amenazaron a 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 de órganos, 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 artralgias, 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 anticonvulsivantes durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o 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 en el pasado (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 graves.

La fenitoína puede causar reacciones adversas cutáneas severas (RACS) como Pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y 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 HSS/DRESS y deben consultar a su médico de manera inmediata cuando observen cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash ha 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 graves 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 del antígeno leucocitario humano 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



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. 2022006602 DE 6 de Abril de 2022
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

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, se podría asociar con el desarrollo de Eritema Multiforme, y/o Síndrome de Stevens-Johnson y/o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

Angioedema.

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe suspender la fenitoína de inmediato si aparecen síntomas de angioedema, como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias superiores

Lesión Hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado hepatitis tóxica y daño hepático, que 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. Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar síntomas precoces de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, ha variado desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser retirada inmediatamente y nunca administrada 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.

Complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos mortales, se produjeron ocasionalmente en el caso de 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 linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo 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 linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición, de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático, se podría producir con o sin síntomas semejantes a los de HSS/DRESS. En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las convulsiones 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 los convulsiones.

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



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. 2022006602 DE 6 de Abril de 2022
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

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 porfiria, se debe tener precaución cuando se use el fármaco 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 de glucosa.

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

Excipientes con efecto conocido.

La solución de fenitoína sódica IV contiene el excipiente propilenglicol. El uso prolongado mayor a 24 horas podría resultar en toxicidad por propilenglicol (incluida la hemólisis, la depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), la hiperosmolalidad, la acidosis láctica y la insuficiencia renal), especialmente en pacientes con disfunción renal y / o hepática preexistente o cuando –se administra conjuntamente con cualquier otro producto que contenga propilenglicol o un sustrato propilenglicol de alcohol deshidrogenasa. Se debe vigilar a los pacientes para detectar toxicidad por propilenglicol, incluida la medición de la brecha aniónica.

OBSERVACIONES:

MEDICAMENTO ESENCIAL Las contraindicaciones y advertencias deben aparecer en las etiquetas y empaques, más la fecha de vencimiento y el número de lote.

El Titular, Acondicionador y Fabricante autorizado en el Registro Sanitario, adquieren la obligación de mantener, durante la vigencia del mismo, las Buenas Prácticas de Manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado de acuerdo con la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, en dado caso no se encuentre en estas, se debe ajustar como mínimo a las especificaciones actualizadas del Fabricante y lo requerido para la forma farmacéutica. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro Sanitario y las Normas Técnicas y legales previstas en el Artículo 79 del Decreto 677 de 1995.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el Registro Sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA UTIL:

Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacénese a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original. Después de diluido almacenar máximo por 1 hora a temperatura inferior a 30°C.

EXPEDIENTE No.:

19956452

RADICACIÓN:

20211150873

FECHA: 02/08/2021

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño el inserto y los bocetos de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20211230275 del 02 de noviembre de 2021 (Folios 35-37) en los cuales deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.



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. 2022006602 DE 6 de Abril de 2022
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

ARTICULO TERCERO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios naturales con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y bajo condiciones de humedad y Temperatura de ($30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) ($65\%HR\pm 5\%$) del producto envasado en ampollita de vidrio transparente incoloro tipo I en tres (3) lotes industriales y para el fabricante LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. soportando los 24 meses de estabilidad. El tiempo de vida útil asignado para el medicamento diluido amparado en la presente resolución, se soportó mediante estudios de estabilidad realizados con la siguiente frecuencia de tiempos: 0 y 1 horas bajo condiciones Temperatura de $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ del producto diluido en Cloruro de Sodio 0,9% en tres (3) lotes industriales y para el fabricante LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V. soportando un tiempo de vida útil de 1 hora a partir de la dilución del medicamento. Así mismo se adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgada, acorde con el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS.

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

ARTICULO QUINTO: 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 abril de 2022.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

Guillermo Jose Perez Blanco
EL DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS