



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-127129916-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-127129916-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FENITOINA DENVER FARMA / FENITOINA SÓDICA, Forma Farmacéutica y Concentración CÁPSULAS y SOLUCIÓN INYECTABLE / FENITOINA SÓDICA 100 mg y 100 mg / 2 ml; aprobada por Certificado N° 46.833.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma DENVER FARMA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FENITOINA DENVER FARMA / FENITOINA SÓDICA, Forma Farmacéutica y Concentración CÁPSULAS y SOLUCIÓN INYECTABLE / FENITOINA SÓDICA 100 mg y 100 mg / 2 ml; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2022-80084181-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-80084069-APN-DERM#ANMAT; IF-2022-80083703-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-80083592-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de prospecto obrantes en los documentos IF-2022-80083848-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-80083320-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en los documentos IF-2022-80083957-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-80083461-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.833, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-127129916-APN-DGA#ANMAT

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.09.26 12:25:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.26 12:25:21 -03:00



DENVER FARMA

PROYECTO DE ROTULOS

**FENITOINA DENVER FARMA
FENITOINA SODICA 100 mg
Cápsulas**

Industria Argentina
Contenido: 10 cápsulas

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Fenitoína sódica.....100 mg

Excipientes: Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Lauril sulfato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio c.s.

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar en su envase original, en un lugar seco y a una temperatura entre 10°C y 25°C.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46.833

DENVER FARMA S.A.

Mozart N°18, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Nota: El mismo texto para las presentaciones de: 20, 25, 30, 50 cápsulas



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-127129916 ROT CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:44 -03:00

PROYECTO DE ROTULOS

**FENITOINA DENVER FARMA
FENITOINA SODICA 100 mg
Cápsulas
USO HOSPITALARIO**

Industria Argentina
Contenido: 1000 cápsulas

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Fenitoína sódica.....100 mg

Excipientes: Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Lauril sulfato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio c.s.

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar en su envase original, en un lugar seco y a una temperatura entre 10° C y 25°C.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46.833

DENVER FARMA S.A.

Mozart N°18, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-127129916 ROT UHE CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:35 -03:00

FENITOÍNA DENVER FARMA
FENITOINA SODICA 100 mg / 2ml
Solución Inyectable

Industria Argentina
Vía: IV

Venta Bajo Receta
Contenido: 1 ampolla x 2 ml

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de Fenitoina Denver Farma x 2 ml contiene:

Fenitoina sódica..... 100 mg

Excipientes: Propilenglicol; Alcohol etílico; Hidróxido de sodio; Agua destilada para inyectable c.s.

Contenido alcohólico: 8 g%

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar entre 10°C y 25°C, y en lugar seco. Mantener en su envase original para protegerlo de la luz.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46833

DENVER FARMA S.A.

Mozart N°18, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: José Luis Tombazzi – Farmacéutico

Nota: El mismo texto para la presentación de 3 ampollas x 2 ml



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-127129916 ROT INY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:02 -03:00



DENVER FARMA

Proyecto de rótulos

**FENITOÍNA DENVER FARMA
FENITOINA SODICA 100 mg / 2ml
Solución Inyectable
USO HOSPITALARIO**

Industria Argentina
Vía: IV

Venta Bajo Receta
Contenido: 100 ampollas x 2 ml

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de Fenitoina Denver Farma x 2 ml contiene:

Fenitoina sódica..... 100 mg

Excipientes: Propilenglicol; Alcohol etílico; Hidróxido de sodio; Agua destilada para inyectable c.s.

Contenido alcohólico: 8 g%

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar entre 10°C y 25°C, y en lugar seco. Mantener en su envase original para protegerlo de la luz.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46833

DENVER FARMA S.A.

Mozart N°18, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: José Luis Tombazzi – Farmacéutico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-127129916 ROT UHE INY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.03 15:31:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.03 15:31:53 -03:00



**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO
FENITOINA DENVER FARMA
FENITOINA SODICA 100 mg
Cápsulas**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de Fenitoína Denver Farma contiene:

Fenitoína sódica.....100 mg

Excipientes: Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Lauril sulfato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: N03 AB02.

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Fenitoína Denver Farma está indicada para:

El control de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal epiléptico), convulsiones parciales complejas (psicomotoras y del lóbulo temporal) o una combinación de éstas. La prevención y el tratamiento de las crisis que ocurren durante o después de la neurocirugía y / o como consecuencia de un traumatismo cerebral grave.

La Fenitoína, también puede ser empleada para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, pero sólo debiera ser utilizada como segunda línea si la carbamazepina resultara ineficaz o no fuera tolerada.

La Fenitoína sódica no es eficaz en el estado epiléptico de ausencia, como tampoco para la profilaxis y el tratamiento de las convulsiones febriles.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La Fenitoína parece actuar estabilizando el umbral convulsivo y previene la propagación de la actividad epiléptica en lugar de abolir el foco primario de la descarga convulsiva. El sitio primario de acción de Fenitoína parece ser la corteza motora, en donde la propagación de la actividad convulsiva es inhibida por efecto del fármaco.

El mecanismo por el cual Fenitoína ejerce su acción anticonvulsiva no ha sido totalmente dilucidado, sin embargo, los posibles efectos que contribuyen a su acción son los siguientes:

1. Efectos no sinápticos, que incluyen la reducción de la conductancia de sodio, incremento de la extrusión activa de sodio, bloqueo de la descarga repetitiva y reducción de la potenciación post-tetánica.
2. Acción post-sináptica, con incremento de la inhibición mediada por GABA y reducción de la transmisión sináptica excitatoria.
3. Acciones pre-sinápticas, que incluyen la reducción de la entrada de calcio y el bloqueo de la liberación de neurotransmisor.

Propiedades Farmacocinéticas

La Fenitoína se absorbe en el intestino delgado después de la administración oral. Después de la absorción, se distribuye en los fluidos corporales, incluido el líquido cefalorraquídeo (LCR) y se une en gran medida a las proteínas (normalmente el 90% en adultos).

La vida media plasmática de la Fenitoína es de 22 horas en promedio, con un rango de 7 a 42 horas. Los niveles terapéuticos en estado estacionario se alcanzan al menos de 7 a 10 días después del inicio de la terapia. La Fenitoína se hidroxila en el hígado mediante un sistema enzimático saturable. Pequeñas dosis incrementales pueden producir aumentos muy sustanciales en los niveles séricos cuando estos se encuentran en el rango superior de concentraciones



DENVER FARMA

terapéuticas. Los parámetros que controlan la eliminación también están sujetos a una amplia variación entre pacientes. Por tanto, el nivel sérico alcanzado con una dosis determinada también está sujeto a una amplia variación. La Fenitoína atraviesa la placenta y alcanza una concentración similar en el plasma materno y fetal.

Pacientes con enfermedad renal o hepática: Se ha informado un aumento de la fracción de Fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia (ver Advertencias y Precauciones).

Edad: el aclaramiento de Fenitoína tiende a disminuir con el aumento de la edad, siendo 20 % menor en pacientes mayores de 70 años que en pacientes de 20 a 30 años de edad (ver Posología y Modo de Administración).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Fenitoína Denver Farma se dosifica de forma individual, según sea el caso y la respuesta del paciente, ya que puede haber una amplia variabilidad entre pacientes en los niveles séricos de Fenitoína aún con una dosis equivalente. En el inicio del tratamiento, se debe administrar la dosis más baja que permita un efecto terapéutico óptimo y la menor cantidad posible de efectos adversos. Si el paciente se encuentra tratado con otro antiepiléptico y se requiere reemplazarlo por Fenitoína, dicho producto debe ser retirado y sustituido gradualmente por Fenitoína. Deben seguirse estrictamente las instrucciones del médico, y que en ningún caso el paciente cancele o cambie arbitrariamente el uso regular de la Fenitoína, incluso si no presenta convulsiones. Pueden ser necesarias las determinaciones del nivel sérico de Fenitoína para ajustar la dosis óptima. El nivel clínicamente eficaz suele ser de 10-20 mg/L (40-80 micromoles/L), aunque algunos casos las convulsiones tónico-clónicas pueden controlarse con niveles séricos más bajos. Usualmente se requiere un período de siete a diez días para lograr niveles séricos estables de Fenitoína, no debiendo realizar modificaciones posológicas en intervalos menores de siete a diez días. El mantenimiento del tratamiento debe ser la dosis más baja de anticonvulsivante compatible con el control de las convulsiones.

Dado que el rango terapéutico es relativamente estrecho y las formulaciones farmacéuticas pueden presentar diferente biodisponibilidad, no se recomienda un cambio de un medicamento anticonvulsivante por otro sin una estrecha monitorización de las concentraciones plasmáticas. El retiro repentino puede causar convulsiones o estados epilépticos. Por lo tanto, siempre que sea posible, la dosis debe reducirse lentamente, al tiempo que se introduce el tratamiento con otro medicamento antiepiléptico.

Dosis para adultos con convulsiones:

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 3 a 4 mg/kg/día, con un ajuste posterior si fuera necesario. En general la dosis de mantenimiento oscila entre 200 y 500 mg diarios, en dosis únicas o divididas. Para la mayoría de los adultos una dosis de 3 a 4 cápsulas diarias resulta suficiente. Excepcionalmente, puede estar indicada una dosis diaria fuera de este rango. Normalmente, la dosis debería ajustarse de acuerdo con los niveles séricos.

Dosis para adultos con neuralgia del trigémino:

La dosis clínicamente eficaz no se ha establecido en ensayos clínicos. Se ha informado en la bibliografía el uso de 300 a 500 mg administrados en dosis diarias divididas. Se recomienda la determinación del nivel de Fenitoína en suero, el cual no debe exceder de 20 µg/mL.

Ancianos:

En pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) el aclaramiento de Fenitoína está disminuido, pudiendo ser necesaria una dosificación menor o menos frecuente (ver Propiedades farmacocinéticas-Edad). Al igual que con los adultos, la dosis de Fenitoína sódica debe ajustarse a los requisitos individuales del paciente. Dado que los pacientes de edad avanzada tienden a recibir múltiples tratamientos farmacológicos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones farmacológicas.

Niños mayores de 6 años:

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg/día divididos en dos tomas, con posología individualizada hasta un máximo de 300 mg diarios. La dosis de mantenimiento suele ser de 4 mg/kg/día a 8 mg/kg/día.



DENVER FARMA

Pacientes con enfermedad renal o hepática:

Debido al aumento de la fracción de Fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína total debe hacerse con precaución. La concentración libre de Fenitoína puede estar elevada en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de Fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes (Advertencias y Precauciones - Generales).

CONTRAINDICACIONES

La Fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la Fenitoína o sus excipientes, u otras hidantoínas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

La Fenitoína no es eficaz para las convulsiones de tipo ausencia (pequeño mal). Si las convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y las de ausencia están presentes juntas, se necesitará una terapia combinada de medicamentos. La Fenitoína puede afectar el metabolismo de la glucosa e inhibir la liberación de insulina. Se ha informado hiperglucemia asociada a niveles tóxicos de Fenitoína. La Fenitoína no está indicada para las convulsiones debidas a hipoglucemia u otras causas metabólicas. La suspensión brusca de Fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar un estado epiléptico. Cuando, a juicio del médico, surja la necesidad de reducir la dosis, suspender o sustituir una medicación antiepiléptica alternativa, esto debe hacerse de forma gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, puede ser necesaria la sustitución rápida de una terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debe ser un fármaco antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de la hidantoína. La Fenitoína puede precipitar o agravar las crisis de ausencia y las convulsiones mioclónicas. Las preparaciones a base de hierbas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), no deben usarse mientras se toma Fenitoína debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y la disminución de los efectos clínicos de la Fenitoína (ver Interacciones).

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 mayores y otros resultados adversos sobre el desarrollo fetal (ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia). Fenitoína Denver Farma no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que se considere que el beneficio de su empleo supere los riesgos, tras una cuidadosa consideración de otras opciones de tratamiento alternativas adecuadas. Antes de iniciar el tratamiento con Fenitoína en una mujer en edad fértil, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo. Las mujeres en edad fértil deben estar completamente informadas del riesgo potencial para el feto si toman Fenitoína durante el embarazo. Se debe asesorar a la mujer en edad fértil sobre la necesidad de consultar a su médico tan pronto como esté planeando un embarazo, para discutir el cambio a tratamientos alternativos antes de la concepción y antes de que se suspenda la anticoncepción. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que están tomando Fenitoína que se comuniquen con su médico de inmediato si quedan embarazadas o si creen que pueden estarlo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante un mes después de suspenderlo. Debido a la inducción enzimática, la Fenitoína sódica pueden provocar una falla en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales; por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces (ver Interacciones).

Ideación y comportamiento suicida

La ideación y el comportamiento suicida ha sido reportado en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos empleados para varias indicaciones. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo vinculado con el uso de la Fenitoína sódica. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado en estas



DENVER FARMA

situaciones. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de la necesidad de consultar con el médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

Síndrome de hipersensibilidad / reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se ha informado de síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman fármacos anticonvulsivos, incluida la Fenitoína. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. El HSS/DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea y/o linfadenopatía, en asociación con el compromiso de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a los de una infección viral aguda. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas suele ser de 2 a 4 semanas, pero se ha informado en personas que reciben anticonvulsivos durante 3 o más meses. Si se presentan tales signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato; debe suspenderse la administración de Fenitoína si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS incluye sujetos de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con Fenitoína u otros fármacos anticonvulsivos), pacientes que tienen antecedentes familiares de este síndrome y sujetos inmunodeprimidos. El síndrome es más severo en individuos previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas graves

La Fenitoína puede causar reacciones adversas cutáneas graves y poco frecuentes, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser fatales. Aunque pueden producirse reacciones cutáneas graves sin previo aviso, los pacientes deben estar atentos a la aparición de erupciones cutáneas y otros síntomas de HSS/DRESS (ver párrafo anterior), y deben buscar consejo médico inmediatamente al observar cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe aconsejar al paciente que interrumpa el tratamiento si aparece la erupción. Si la erupción es de tipo leve (similar al sarampión o escarlatiniforme), se puede reanudar el tratamiento después de que la erupción haya desaparecido por completo. Si la erupción reaparece al reiniciar el tratamiento, está contraindicado continuar con Fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas graves y otras reacciones de hipersensibilidad a la Fenitoína puede ser mayor en pacientes de raza negra. Los estudios en pacientes de ascendencia china han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de antígeno leucocitario humano HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA-B, en pacientes que usan carbamazepina. Evidencia limitada sugiere que HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática que toman medicamentos asociados con SSJ/NET, incluida la Fenitoína. Se debe considerar la posibilidad de evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluida la Fenitoína, en pacientes positivos para HLA-B*1502 cuando existen terapias alternativas igualmente disponibles. El HLAB*1502 puede estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) en personas de origen tailandés y chino cuando se tratan con Fenitoína. Si se sabe que estos pacientes son positivos para HLA-B*1502, el uso de Fenitoína solo debe considerarse si se cree que los beneficios superan los riesgos. En la población caucásica y japonesa, la frecuencia del alelo HLAB*1502 es extremadamente baja, por lo que en la actualidad no es posible llegar a una conclusión sobre la asociación de riesgo. Actualmente no se dispone de información adecuada sobre la asociación del riesgo en otras etnias.

Metabolismo CYP2C9

La Fenitoína es metabolizada por la enzima CYP450 CYP2C9. Los pacientes que son portadores de una función disminuida CYP2C9*2 o variantes de CYP2C9*3 (metabolizadores intermedios o lentos de los sustratos de CYP2C9), pueden tener riesgo de un aumento de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína y toxicidad. En pacientes que se sabe que son portadores de la función disminuida de los alelos CYP2C9*2 o *3, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta clínica, pudiendo ser necesaria la monitorización de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína.

Lesión hepática o uso en pacientes con insuficiencia renal/ hepática



DENVER FARMA

La Fenitoína se une en gran medida a las proteínas y resulta extensamente metabolizada por el hígado. Por tanto, puede ser necesario reducir la dosis para prevenir la acumulación y la toxicidad en pacientes con insuficiencia hepática. Cuando se reduce la unión a proteínas, como en la uremia, se incrementan los niveles séricos de Fenitoína libre. Debido a una fracción aumentada de Fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones de Fenitoína total en plasma debe realizarse con precaución. La concentración libre de Fenitoína puede estar elevada en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de Fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes. Por lo tanto, en estas circunstancias, el control terapéutico puede lograrse con niveles de Fenitoína total por debajo del rango normal de 10-20 mg/L (40-80 micromoles/L). Las concentraciones de Fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática, los pacientes de edad avanzada o los que están gravemente enfermos pueden mostrar signos tempranos de toxicidad. El hígado es el sitio principal de biotransformación de Fenitoína. Se han notificado casos de hepatitis tóxica y daño hepático y, en casos raros, pueden ser fatales. Se han notificado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda, con Fenitoína. Estos incidentes suelen ocurrir durante los primeros 2 meses de tratamiento y pueden estar asociados con HSS / DRESS (ver Advertencias y Precauciones-Síndrome de hipersensibilidad)/ Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos). Los pacientes con insuficiencia hepática, los pacientes de edad avanzada o los que están gravemente enfermos pueden mostrar signos tempranos de toxicidad. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por Fenitoína varía desde una pronta recuperación hasta desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, la Fenitoína debe suspenderse inmediatamente y no volver a administrarse. El riesgo de hepatotoxicidad y otras reacciones de hipersensibilidad a la Fenitoína puede ser mayor en pacientes de raza negra.

Sistema hematopoyético

En ocasiones se han notificado complicaciones hematopoyéticas, algunas mortales, asociadas con la administración de Fenitoína. Estos han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Ha habido varios informes que sugieren una relación entre la Fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluida la hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, el pseudolinfoma, el linfoma y la enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación de causa-efecto, la aparición de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar dicha condición de otros tipos de patología de los ganglios linfáticos. La afectación de los ganglios linfáticos puede ocurrir con o sin signos y síntomas similares a HSS/DRESS. En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación durante un período prolongado debiendo utilizarse, mientras tanto, fármacos anticonvulsivos alternativos para el control de las convulsiones. Si bien se han producido macrocitosis y megaloblasticanemia, estas afecciones generalmente responden a la terapia con ácido fólico. Si se agrega ácido fólico a la terapia con Fenitoína, puede ocurrir una disminución en el control de las convulsiones.

Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC)

Los niveles séricos de Fenitoína mantenidos por sobre el rango óptimo pueden producir estados de confusión referidos como "delirio", "psicosis" o "encefalopatía", y o disfunción cerebelosa (rara vez irreversible), y/o atrofia cerebelosa. En consecuencia, al primer signo de toxicidad aguda sobre el SNC se recomienda realizar determinaciones de los niveles séricos del fármaco. La reducción de la dosis de Fenitoína está indicada cuando los niveles séricos son excesivos y, si los síntomas persisten, se recomienda interrumpir el tratamiento con esta droga.

Exacerbación de porfiria

En vista de informes aislados que asocian la Fenitoína con la exacerbación de la porfiria, se debe tener precaución al usar el medicamento en pacientes que padecen esta enfermedad.

Efecto músculo esquelético

Se piensa que la Fenitoína y otros antiepilépticos que han demostrado ser inductores del citocromo CYP450, podrían afectar indirectamente el metabolismo mineral óseo mediante el aumento del metabolismo de la vitamina D₃. Esto puede conducir a la deficiencia de vitamina D₃ y un mayor



riesgo de osteomalacia, fracturas de huesos, osteoporosis, hipocalcemia e hipofosfatemia en pacientes epilépticos tratados crónicamente.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La Fenitoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas séricas y es propensa al desplazamiento competitivo. La Fenitoína es metabolizada por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo hepático (CYP) P450, siendo particularmente susceptible a las interacciones medicamentosas inhibitorias porque está sujeta a un metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones de Fenitoína circulante y aumentar el riesgo de toxicidad farmacológica. La Fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas. Hay muchos medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína o que la Fenitoína puede afectar. Las determinaciones de los niveles séricos de Fenitoína son especialmente útiles cuando se sospecha de posibles interacciones medicamentosas. Las interacciones medicamentosas que ocurren con más frecuencia se enumeran a continuación.

Nota: los datos que se presentan a continuación no pretenden ser inclusivos o resumidos, debiendo consultarse los prospectos individuales.

Fármacos que pueden incrementar los niveles séricos de Fenitoína

Alcohol (ingestión aguda), Agentes antibacterianos (como Cloranfenicol, claritromicina, isoniazida, sulfadiazina, trimetoprima-sulfametoxazol, sulfonamidas), Anticonvulsivantes (como oxcarbazepina, valproato de sodio, succinimidas, topiramato), Antifúngicos (como amfotericina b, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, voriconazol), Antineoplásicos (como capecitabina, fluoruracilo), Benzodiazepinas/Agentes psicotrópicos (como clordiazepóxido diazepam, disulfiram), metilfenidato, trazodone), Agentes cardiovasculares/Bloqueantes de los canales del calcio (como amiiodarona, diltiazem, nifedipina), Antagonistas-H2 (como cimetidina), Inhibidores de HMG-CoA reductasa (como fluvastatin), Hormonas (Estrógenos), Inmunosupresores (como tacrolimus), Hipoglucemiantes orales (como tobutamida), Inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol), Inhibidores de la recaptación de serotonina (como , fluoxetina, fluvoxamina, sertralina) y Anestésicos.

Fármacos que pueden disminuir los niveles séricos de Fenitoína

Alcohol (ingesta crónica), Agentes antibacterianos (como Ciprofloxacina Rifampicina), Anticonvulsivantes (como vigavatin), Agentes antineoplásicos (como Bleomicina, Carboplatino, Cisplatino, Doxorubicina), Agentes antiulcerosos (como sucralfato), Antirretrovirales (como Fosampenavir, Ritonavir), Broncodilatadores (como teofilina), Agentes cardiovasculares (como reserpina), ácido fólico, hierba de San Juan, Anticoagulantes orales (como Rivaroxaban Dabigatran, Apixaban, Edoxaban), lacosamida, ticagrelol y agentes hipoglucemiantes.

Los niveles séricos de Fenitoína pueden reducirse mediante el uso concomitante de preparaciones a base de hierbas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Esto se debe a la inducción de las enzimas que metabolizan los fármacos por la hierba de San Juan. Por tanto, las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan no deben combinarse con Fenitoína. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento con la hierba de San Juan. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, compruebe los niveles de anticonvulsivos y suspenda la hierba de San Juan. Los niveles de anticonvulsivos pueden aumentar al suspender la administración de hierba de San Juan. Es posible que sea necesario ajustar la dosis del anticonvulsivante.

Fármacos que pueden incrementar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína

Agentes antibacterianos (como Ciprofloxacina), Anticonvulsivantes (como carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, valproato de sodio, ácido valproico), Agentes psicotrópicos (como Clordiazepóxido, Diazepam, Fenotiazinas) y Agentes antineoplásicos.

Drogas cuyos niveles séricos y/o sus efectos pueden ser alterados por la Fenitoína



DENVER FARMA

Agentes antibacterianos (comodoxiciclina, rifampicina), Anticonvulsivantes (como carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, valproato de sodio, ácido valproico), Agentes antifúngicos (como posaconazol, voriconazol), Agentes antineoplásicos (como metotrexato), Antirretrovirales (como Efavirenz, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Saquinavir), Broncodilatadores (como teofilina), Agentes cardiovasculares/Bloqueantes de los canales del calcio (como Digoxina, Disopiramida, Mexiletina, Nifedipina, Nimodipina, Verapamilo), Agentes cumarínicos (como warfarina), diuréticos (como furosemida), Inhibidores de HMG-CoA reductasa (como Atorvastatin Fluvastatin, Simvastatin), Hormonas (como estrógenos, anticonceptivos orales), Agentes bloqueantes neuromusculares (como Pancuronio, Roncuronio, Vencuronio), Analgésicos opioides (como metadona), Agentes hipoglucemiantes orales (como Tolbutamida), Agentes psicotrópicos/Antidepresivos (como Clozapina, Paroxetina, Quetiapina, Sertralina), vitamina D, hiperglucemiantes, inmunosupresores, ciclosporinas, corticosteroides, antihelmínticos y antineoplásicos.

La administración concomitante de Fenitoína y valproato se ha asociado con un mayor riesgo de hiperamonemia asociada con el uso de valproato. Los pacientes tratados concomitantemente con estos dos fármacos deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.

El efecto de la Fenitoína sobre la warfarina es variable y los tiempos de protrombina deben determinarse cuando se combinan estos agentes. Aunque no es una verdadera interacción farmacocinética, los antidepresivos tricíclicos y las fenotiazinas pueden desencadenar convulsiones en pacientes no susceptibles y es posible que sea necesario ajustar la dosis de Fenitoína.

Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio:

La Fenitoína puede causar una ligera disminución de los niveles séricos de tiroxina total y libre, posiblemente como resultado de un incremento del metabolismo periférico. Estos cambios no conducen a hipotiroidismo clínico y no afectan los niveles de TSH circulante. Por tanto, este último parámetro puede utilizarse para diagnosticar hipotiroidismo en el paciente con Fenitoína. La fenitoína no interfiere con las pruebas de captación y supresión utilizadas en el diagnóstico de hipotiroidismo. Sin embargo, puede producir valores más bajos de lo normal para las pruebas de dexametasona o metapirona. La Fenitoína puede causar niveles séricos elevados de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa, y niveles séricos reducidos de calcio y ácido fólico. Se recomienda que las concentraciones séricas de folato se midan al menos una vez cada 6 meses, y sean administrados suplementos de ácido fólico cuando sea necesario. La Fenitoína puede afectar las pruebas del metabolismo del azúcar.

Embarazo y lactancia

La Fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos, a niveles considerados terapéuticos en el hombre. La Fenitoína atraviesa la placenta durante el embarazo.

La exposición prenatal a la Fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En los seres humanos, la exposición a la Fenitoína durante el embarazo se asocia con una frecuencia de malformaciones mayores de 2 a 3 veces más elevada que la de la población general, cuya frecuencia es del 2-3%. Se han informado malformaciones como hendiduras orofaciales, defectos cardíacos, defectos craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y la deficiencia del crecimiento prenatal), ya sea individualmente o como parte de un síndrome de hidantoína fetal entre niños nacidos de mujeres con epilepsia que usaron Fenitoína durante el embarazo. Se ha informado de trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de mujeres con epilepsia que usaron Fenitoína sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a Fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo cierto. No debe utilizarse Fenitoína Denver Farma durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera claramente los riesgos y tras una cuidadosa consideración de otras opciones alternativas de un tratamiento adecuado. La mujer debe estar completamente informada y comprender los riesgos de tomar Fenitoína durante el embarazo. En el caso de que luego de una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios no haya una opción de tratamiento alternativa adecuada y se continúe el tratamiento con Fenitoína sódica, se debe usar la dosis efectiva más baja. Si una



DENVER FARMA

mujer planea quedarse embarazada, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Si una mujer queda embarazada mientras toma Fenitoína, debe ser derivada a un especialista para reevaluar el tratamiento con Fenitoína y considerar opciones de tratamiento alternativas.

Mujeres en edad fértil

Fenitoína Denver Farma no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que se considere que los beneficios potenciales superan claramente los riesgos, tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de un tratamiento adecuado. La mujer debe estar completamente informada y comprender el riesgo del daño potencial para el feto si toma Fenitoína durante el embarazo y, por lo tanto, la importancia de planificar cualquier embarazo. Se debe considerar la realización de pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Fenitoína sódica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante un mes después de suspenderlo. Debido a la inducción enzimática, la Fenitoína sódica puede provocar un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces (ver Interacciones). Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrando al paciente en la discusión al elegir el método anticonceptivo. Varios informes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes en mujeres con epilepsia y una mayor incidencia de defectos de nacimiento en los hijos de estas mujeres. Los datos son más extensos con respecto a la Fenitoína y el fenobarbital, pero también son fármacos anticonvulsivos prescritos con frecuencia. Los informes menos sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los fármacos anticonvulsivantes conocidos.

Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogenicidad de los fármacos en seres humanos. Los factores genéticos o la enfermedad epiléptica en sí pueden ser más importantes que la terapia con medicamentos para provocar defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres que toman medicamentos anticonvulsivantes dan a luz bebés normales. Es importante señalar que los fármacos anticonvulsivantes no deben suspenderse en pacientes a los que se les administra el fármaco para prevenir convulsiones importantes debido a la gran posibilidad de desencadenar el estado epiléptico con hipoxia y amenaza de vida. En casos individuales en los que la gravedad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la eliminación de la medicación no represente una amenaza grave para la paciente, se puede considerar la interrupción del medicamento antes y durante el embarazo, aunque no se puede afirmar con certeza que incluso las convulsiones menores no representen ningún peligro para el embrión o el feto en desarrollo.

Los anticonvulsivantes, incluida la Fenitoína, pueden producir anomalías congénitas en la descendencia de un pequeño número de pacientes epilépticos. El papel exacto de la terapia con medicamentos en estas anomalías no está claro y, en algunos estudios, también se ha demostrado que los factores genéticos son importantes. La Fenitoína sódica debe usarse durante el embarazo, especialmente al principio del embarazo, únicamente cuando a juicio del médico los beneficios potenciales superan claramente a los riesgos. Además de los informes de una mayor incidencia de malformaciones congénitas, como labio leporino/paladar hendido y malformaciones cardíacas en hijos de mujeres que recibieron Fenitoína y otros fármacos antiepilépticos, ha habido informes más recientes de síndrome de hidantoína fetal. Este consiste en la deficiencia del crecimiento prenatal, microencefalia y deficiencia mental en niños nacidos de madres que han recibido Fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadiona. Sin embargo, todas estas características están interrelacionadas y con frecuencia se asocian con un retraso del crecimiento intrauterino por otras causas. También se han notificado casos aislados de neoplasias malignas, incluido el neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron Fenitoína durante el embarazo.

En una proporción de pacientes se produce un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo, y esto puede deberse a alteraciones en la absorción o el metabolismo de la Fenitoína. La medición periódica de los niveles séricos de Fenitoína es particularmente valiosa en



DENVER FARMA

el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada como guía para un ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente esté indicada la restauración posparto de la dosis original.

Se han informado defectos de coagulación neonatal dentro de las primeras 24 horas en bebés nacidos de madres epilépticas que recibieron Fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto, y puede administrarse a la madre antes del parto y al recién nacido después del nacimiento.

Uso en madres lactantes

No se recomienda la lactancia materna de mujeres que toman Fenitoína porque el fármaco parece secretarse en bajas concentraciones en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se recomienda precaución en pacientes que realizan tareas especializadas (por ejemplo, conducir o manejar maquinaria) ya que el tratamiento con Fenitoína puede causar efectos adversos sobre SNC tales como mareos y somnolencia (ver Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Fenitoína (frecuencia no conocida implica que no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Reacciones del sistema inmunológico

Reacción anafilactoide y anafilaxia.

Sistema nervioso central

Las reacciones adversas en este sistema corporal son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, confusión mental. Se ha informado atrofia cerebelosa y parece más probable que esto pudiera ocurrir con niveles altos de Fenitoína o el uso prolongado de Fenitoína (ver Advertencias y Precauciones - Efectos sobre el SNC). También se han observado mareos, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores, cefalea, alteración del gusto, parestesia y somnolencia. También ha habido informes raros de discinesias inducidas por Fenitoína, que incluyen corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por fenotiazina y otros fármacos neurolépticos. Se ha observado una polineuropatía periférica, predominantemente sensorial, en pacientes que reciben terapia con Fenitoína a largo plazo.

Aparato Gastrointestinal

Náuseas, vómitos y estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica y daño hepático (ver Advertencias y Precauciones - Lesión hepática).

Piel

Las manifestaciones dermatológicas adversas, a veces acompañadas de fiebre, han incluido erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más común; otros tipos de dermatitis se observan con menos frecuencia. Otras formas más graves, que pueden ser incluso mortales, han incluido dermatitis ampollosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver Advertencias y Precauciones - Reacciones dermatológicas graves)

Tejido conectivo

En raras ocasiones pueden aparecer engrosamiento de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival, hirsutismo, hipertrichosis, enfermedad de Peyronie y contractura de Dupuytren.

Sistema hematopoyético

Ocasionalmente se han notificado complicaciones hematopoyéticas, algunas mortales, asociadas con la administración de Fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. Se han informado macrocitosis y anemia megaloblástica. Se ha notificado linfadenopatía que incluye hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (ver Advertencias y precauciones - Sistema hematopoyético).

Sistema inmune



DENVER FARMA

HSS/DRESS (ver Advertencias y Precauciones - Síndrome de hipersensibilidad/reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías inmunoglobulínicas).

Investigaciones

Prueba de función tiroidea anormal

Otros

Poliartropatía, nefritis intersticial, neumonitis.

Sistema musculoesquelético

Se han notificado casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento a largo plazo con Fenitoína. No se ha identificado el mecanismo por el cual la Fenitoína afecta el metabolismo óseo. Sin embargo, se ha demostrado que la Fenitoína induce la enzima CYP450, que puede afectar el metabolismo mineral óseo aumentando directamente el metabolismo de la vitamina D3. Esto puede conducir a una deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de osteomalacia, fracturas óseas, osteoporosis, hipocalcemia e hipofosfatemia en pacientes epilépticos tratados crónicamente. También se han notificado otros trastornos del metabolismo óseo como hipocalcemia, hipofosfatemia y niveles reducidos de metabolitos de la vitamina D.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Aplasia pura de glóbulos rojos (frecuencia no conocida)

Población pediátrica

El perfil de eventos adversos de la Fenitoína es generalmente similar entre niños y adultos; sin embargo, la hiperplasia gingival ocurre con mayor frecuencia en pacientes pediátricos y en pacientes con mala higiene bucal.

Notificación de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

La dosis letal en los niños no se conoce. Se estima que la dosis letal media para los adultos es de 2 a 5 g. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Se ha reportado disfunción cerebelosa irreversible y atrofia cerebelosa. El paciente se presenta comatoso, las pupilas no responden y se produce hipotensión, seguida de depresión respiratoria y apnea. La muerte se debe a depresión respiratoria y circulatoria.

Hay marcadas diferencias entre los individuos con respecto a niveles séricos de Fenitoína con los que puede ocurrir toxicidad. El nistagmo en la mirada lateral suele aparecer con concentraciones de 20 mg /L y la ataxia con 30 mg /L, Disartria y letargo aparecen cuando la concentración sérica es superior a 40 mg / L, pero se ha informado una concentración de hasta 50 mg /L sin evidencia de toxicidad.

La máxima sobredosis que se conoce es de 25 veces la dosis terapéutica, dando lugar a concentraciones séricas más 100 mg/ L (400 micromoles / l) con recuperación completa.

Tratamiento:

El tratamiento es inespecífico, ya que no hay antídoto conocido. Si la ingesta de la sobredosis hubiera ocurrido dentro de las 4 horas anteriores, debería intentarse el vaciamiento gástrico. Si el reflejo nauseoso está ausente, la vía aérea debe ser apoyada. El oxígeno, y la ventilación asistida pueden ser necesarios para el tratamiento de la depresión del SNC y la depresión respiratoria y cardiovascular. Se puede considerar la hemodiálisis ya que la Fenitoína no está ligada por completo a las proteínas plasmáticas. La exanguinotransfusión se ha utilizado en el tratamiento de la intoxicación grave en niños.



DENVER FARMA

En la sobredosis aguda hay que tener en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

MODO DE CONSERVACION

Conservar en su envase original, en un lugar seco y a una temperatura entre 10° C y 25° C.

PRESENTACION

Envase conteniendo 10, 20, 25, 30, 50 y 1000 cápsulas, siendo el último para uso exclusivo de hospitales.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46833

DENVER FARMA S.A.

Mozart 18, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Diciembre 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-127129916 PROSP CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:15 -03:00



DENVER FARMA

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

FENITOÍNA DENVER FARMA FENITOINA SODICA 100 mg/ 2ml Solución Inyectable

Vía: IV
Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de Fenitoína Denver Farma x 2 ml contiene:

Fenitoína sódica..... 100 mg

Excipientes: Propilenglicol; Alcohol etílico; Hidróxido de sodio; Agua destilada para inyectable c.s.

Contenido alcohólico: 8 g%

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: N03 AB02.

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Fenitoína Denver Farma está indicada para:

- Tratamiento del status epilepticus de tipo tónico-clónico.
- Crisis tónico-clónicas generalizadas (gran mal epiléptico) y crisis parciales simples (psicomotoras y del lóbulo temporal) o complejas.
- Tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía.
- Arritmias auriculares y ventriculares, especialmente cuando están causadas por intoxicación digitalica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La Fenitoína es un fármaco anticonvulsivante eficaz en el tratamiento del status epilepticus tipo gran mal. El sitio primario de acción de Fenitoína parece ser la corteza motora cerebral, en donde la propagación de la actividad convulsiva es inhibida por efecto del fármaco.

La Fenitoína parece actuar estabilizando el umbral, oponiéndose a la hiper-excitabilidad causada por una excesiva estimulación o por cambios ambientales que reducen el gradiente de sodio transmembrana, al promover la difusión de sodio desde las neuronas. Esta estabilización incluye la disminución de la potenciación postetélica en la sinapsis, lo cual impide o previene la propagación del foco epileptógeno cortical a las zonas cerebrales adyacentes. La Fenitoína disminuye la máxima actividad cerebral responsable de la fase tónica de las convulsiones tipo gran mal epiléptico.

La Fenitoína también posee una potente acción antiarrítmica cardiaca debida a la estabilización de las células del miocardio, tal como sucede en el sistema nervioso central.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

Después de la administración intravenosa la vida media en plasma es de entre 10 a 15 horas. El control óptimo sin presentar signos clínicos de toxicidad se produce a niveles séricos de 10 a 20 µg/ml.

Distribución:

El volumen aparente de distribución es de 0,5 a 0,8 l/kg, de manera que la Fenitoína se distribuye en el líquido extracelular e intracelular. Pasa al líquido cefalorraquídeo en su proporción no combinada con proteínas (10%); también atraviesa la barrera placentaria para pasar al feto. Pasa también a la leche materna, pero en concentración inferior a la del plasma materno.

Biotransformación:

La Fenitoína se metaboliza en su mayor parte en el hígado, en los microsomas hepáticos, oxidándose a nivel de uno de los grupos fenilo para conjugarse con el ácido glucurónico.



Eliminación:

El fármaco libre (3%) y los metabolitos (97%) son eliminados por la bilis en el intestino, desde donde vuelven a absorberse para ser finalmente excretados por el riñón. Una pequeña porción se excreta por la saliva. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Status epilepticus y crisis tónico-clónicas:

La administración intramuscular de Fenitoína sódica no debe ser empleada en el status epiléptico debido a que puede requerirse hasta 24 horas hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de la droga

Adultos: Debe administrarse una dosis de carga de aproximadamente 18 mg/kg/24 horas vía intravenosa a una velocidad no superior a 50 mg/min (durará unos 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe continuarse 24 horas después con dosis de mantenimiento de 5 a 7 mg/kg/día vía intravenosa repartida en 3 o 4 administraciones.

Cuando se use Fenitoína para el manejo del status epiléptico es aconsejable realizar determinaciones de los niveles de Fenitoína plasmática con el objeto de establecer la dosis de mantenimiento más apropiada. Otras medidas, incluyendo la administración de benzodiazepinas por vía endovenosa como diazepam, o barbitúricos de acción breve, o la anestesia general pueden ser necesarias para el rápido control de las convulsiones debido a la mayor lentitud en la administración de Fenitoína.

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga de 15 a 20 mg/kg suelen producir concentraciones plasmáticas terapéuticas (10 a 20 µg/mL). La velocidad de inyección debe ser inferior de 1 a 3 mg/kg/min, no superándose la dosis de 50 mg por minuto.

Las dosis de mantenimiento serán de 5 mg/kg/24 horas.

Neurocirugía

Adultos: Debe administrarse una dosis de carga de 15 a 18 mg/kg/24 horas, repartida en 3 dosis (1/2 dosis inicialmente, 1/4 dosis a las 8 horas y 1/4 dosis a las 16 horas); continuar con dosis de mantenimiento de 5 a 7 mg/kg/24 horas, fraccionadas en 3 dosis (una cada 8 horas) es decir a las 24, 32, 40 horas y sucesivas.

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga 15 mg/kg/24 horas y de mantenimiento a 5 mg/kg/24 horas.

Arritmias:

Administrar de 50 a 100 mg cada 10 a 15 minutos hasta que revierta la arritmia o se alcance una dosis máxima de 1000 mg. La inyección debe practicarse con las máximas precauciones, aconsejándose la monitorización continua del ECG y de la presión sanguínea. La velocidad de inyección no debe superar de 25 a 50 mg/min.

Debido a que han ocurrido reacciones adversas cardiovasculares durante y después de la infusión, se requiere un cuidadoso monitoreo cardiovascular tanto durante como luego de la administración intravenosa de Fenitoína Denver Farma. La disminución de la tasa de infusión o su discontinuación pueden ser necesarias. El monitoreo de los niveles plasmáticos podría ayudar a prevenir una caída a rangos subterapéuticos. Las determinaciones del nivel sérico son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones entre medicamentos.

Sustitución intravenosa de la terapia oral con Fenitoína:

Cuando el tratamiento con Fenitoína oral no es posible, la Fenitoína intravenosa puede sustituir la Fenitoína oral en la misma dosis diaria total. Las cápsulas de Fenitoína presentan una biodisponibilidad aproximada del 90% por vía oral. La Fenitoína es 100% biodisponible por vía IV. Por esta razón, las concentraciones plasmáticas de Fenitoína pueden aumentar ligeramente cuando Fenitoína intravenosa sustituye la terapia de Fenitoína oral. La velocidad de administración de Fenitoína intravenosa no debe ser mayor que 50 mg por minuto en adultos y de 1 a 3 mg/kg/min (o 50 mg por minuto, lo que sea más lento) en los pacientes pediátricos. Las concentraciones séricas deben ser monitoreadas y se debe tener cuidado al cambiar al paciente de la



DENVER FARMA

administración de la formulación conteniendo sal sódica a la de ácido libre. La Fenitoína sódica inyectable se formula con la sal sódica de la Fenitoína. Debido a que hay un incremento de aproximadamente un 8% en contenido de fármaco con la formulación ácido libre sobre la formulación sal sódica, los ajustes de la dosis y del nivel plasmático pueden ser necesarios cuando se cambia de un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con la sal sódica y viceversa.

Dosificación en poblaciones especiales:

Pacientes con enfermedad renal o hepática: Debido a un aumento de la fracción de Fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática como en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína total debe hacerse con precaución. Las concentraciones de Fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes de edad avanzada: el aclaramiento de la Fenitoína se reduce ligeramente en los pacientes de edad avanzada, con lo que una dosificación menor o menos frecuente puede ser necesaria (velocidad de administración a 25 mg por minuto o incluso hasta de 5 a 10 mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos).

Pacientes pediátricos: Una dosis de carga de 15 a 20 mg/kg de Fenitoína sódica por vía intravenosa producirá normalmente concentraciones plasmáticas de Fenitoína dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (10 a 20 µg/mL). El fármaco debe inyectarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad no superior de 1 a 3 mg/kg/min o 50 mg por minuto, lo que sea más lento.

Forma de administración:

Fenitoína Denver Farma debe administrarse lentamente. En adultos, la velocidad no debe ser superior a 50 mg/min; en neonatos la velocidad no debe exceder de 1 a 3 mg/kg/min.

En pacientes geriátricos, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, se debe reducir la dosis total y la velocidad de administración a 25 mg por minuto o incluso hasta de 5 a 10 mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

La solución inyectable puede administrarse directamente vía I.V. También puede administrarse en perfusión I.V. diluyendo exclusivamente en suero fisiológico a una concentración final entre 1 a 10 mg/ml. Para evitar la aparición de toxicidad local, Fenitoína Denver Farma debe inyectarse en una vena mayor periférica o central utilizando un catéter de gran calibre. Se aconseja administrar antes y después de la perfusión, solución salina estéril a través del mismo catéter o aguja para evitar la irritación venosa local debida a la alcalinidad de la solución.

Se aconseja la determinación de los niveles plasmáticos de Fenitoína para garantizar la eficacia y ajustar posteriormente las dosis de mantenimiento necesarias. Los niveles séricos terapéuticos se sitúan entre 10 y 20 µg/mL. Durante la administración de la perfusión se recomienda el control de las constantes vitales y del ECG.

La preparación de una inyección de Fenitoína sódica con soluciones de dextrosa o conteniendo dextrosa debe ser evitada debido a la ausencia de solubilidad y la precipitación resultante.

Para su administración por infusión Fenitoína Denver Farma debe ser diluida en solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%), con una concentración resultante final de Fenitoína sódica no menor a 5 mg/ml. La administración debe comenzar inmediatamente después de que la solución fue preparada, y completada en 1 a 4 horas. La mezcla de infusión no debe ser refrigerada. Los productos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente previos a su administración en búsqueda de partículas o decoloración en la medida que el sachet de infusión lo permita. Si la ampolla de Fenitoína es refrigerada puede formarse un precipitado que se disuelve luego de que la misma es puesta nuevamente a temperatura ambiente.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Fenitoína, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes del producto.

Debido a sus efectos sobre la automaticidad ventricular, Fenitoína está contraindicada en los pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado y el síndrome de Adams-Stokes.

La administración intra-arterial se debe evitar debido al elevado pH de la solución inyectable.



La administración concurrente de Fenitoína y delavirdina está contraindicada debido a la pérdida potencial de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias

No se aconseja la administración por vía intramuscular debido a que pueden transcurrir hasta 24 horas para la obtención de los máximos niveles plasmáticos, ya que la absorción por dicha vía es errática.

Una ingestión aguda de alcohol puede aumentar los niveles plasmáticos de Fenitoína mientras que una ingestión crónica de alcohol los puede disminuir.

Algunos signos clínicos pueden indicar niveles séricos elevados, como nistagmo (20 µg/mL), ataxia (30 µg/mL) y letargo (40 µg/mL). Niveles plasmáticos por sobre el intervalo terapéutico pueden no ir acompañados de clínica, por lo que es necesario determinar los niveles séricos de fenitoína para seguir una correcta pauta posológica.

Debido al posible riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociados con la administración rápida, la velocidad de administración intravenosa de Fenitoína sódica en adultos no debe exceder de 50 mg por minuto. En pacientes pediátricos el fármaco debe administrarse a una velocidad no mayor a 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto, el que sea más lento.

La administración rápida puede producir hipotensión. En los pacientes con enfermedad cardiovascular, la administración parenteral puede resultar en una depresión de la conducción auricular y ventricular, fibrilación ventricular o disminución del gasto cardíaco. Las complicaciones serias se pueden producir con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos. En estos pacientes el fármaco debe administrarse a una velocidad no superior a 25 mg/minuto y, si es necesario, a un ritmo lento de 5 a 10 mg/ minuto.

Fuera de una emergencia, la Fenitoína sódica debe ser administrada más lentamente tanto como dosis de carga como en infusión intermitente. Debido al riesgo de toxicidad cardíaca y local en el sitio de inyección con Fenitoína endovenosa, la Fenitoína debe emplearse por vía oral siempre que sea posible.

Debido a que han ocurrido efectos adversos cardiovasculares durante y después de la infusión, se requiere un cuidadoso monitoreo cardiovascular tanto durante como luego de la administración intravenosa de Fenitoína Denver Farma. La disminución de la tasa de infusión o su discontinuación pueden ser necesarias.

En unos estudios de casos y controles de asociación del genoma completo en pacientes taiwaneses, japoneses, malayos y tailandeses han identificado un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) en portadores de la variante de función disminuida CYP2C9*3.

Metabolismo del CYP2C9. Fenitoína es metabolizada por la enzima CYP2C9. Los pacientes que son portadores de las variantes de función disminuida CYP2C9*2 o CYP2C9*3 (metabolizadores intermedios o lentos de los sustratos del CYP2C9) pueden tener riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína y toxicidad posterior. En pacientes que se sabe que son portadores de los alelos de función disminuida CYP2C9*2 o *3, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta clínica y puede ser necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de Fenitoína

- Ideación y comportamiento suicida:

Se ha reportado la presencia de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo con Fenitoína.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, debiendo entonces considerarse el tratamiento adecuado. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

- Hipersensibilidad:



Fenitoína y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a Fenitoína (ver Contraindicaciones). Adicionalmente deben considerarse alternativas terapéuticas con otras drogas estructuralmente similares, como carboxamidas (por ejemplo, carbamazepina), barbitúricos, succinimidas y oxazolidindionas (por ejemplo, trimetadiona) en estos mismos pacientes. Del mismo modo, si existiera una historia de reacciones de hipersensibilidad a estos fármacos estructuralmente similares en el paciente o sus familiares inmediatos, deberá considerarse el empleo de drogas alternativas a la Fenitoína.

- *HLA-B * 1502:*

La presencia de HLA-B*1502 puede asociarse con un mayor riesgo de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) en individuos de origen chino Han y tailandés durante el tratamiento con Fenitoína. Si se conoce que el paciente es HLA-B * 1502 positivo, el uso de Fenitoína sólo debe ser considerado cuando los beneficios de la terapia excedan claramente los potenciales riesgos. En la población caucásica y japonesa la frecuencia del alelo HLA-B * 1502 es extremadamente baja, por lo que no es posible considerar que se trate de una asociación de riesgo. No está disponible la información adecuada sobre la asociación de riesgo en otros grupos étnicos.

La respuesta a la Fenitoína puede ser alterada, de manera significativa, por el uso concomitante de otros medicamentos (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

- *Los niveles séricos de Fenitoína por sobre el rango óptimo, pueden producir encefalopatía o estados confusionales (psicosis, delirio) o disfunción cerebelosa raras veces irreversible:*

Frente a los primeros signos de toxicidad aguda, se recomienda determinar los niveles plasmáticos de Fenitoína. Si los niveles en plasma fueran excesivos se debe indicar la reducción inmediata de la dosis o su eventual discontinuación si los síntomas persisten.

No debe efectuarse una interrupción brusca de la Fenitoína ya que podría provocar un incremento de los ataques convulsivos y aun precipitar el estado epiléptico. Cuando sea necesario, la reducción de la dosis de Fenitoína debe hacerse de forma gradual y con el adecuado remplazo por otra terapia anticonvulsivante alternativa. En las reacciones de hipersensibilidad, en las que se justifica una rápida sustitución de la terapia, el fármaco alternativo no debe pertenecer a los compuestos del grupo de la hidantoína.

- *Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/hipersensibilidad multiorgánica:*

Se ha informado reacción cutánea con eosinofilia o síndrome de hipersensibilidad (HSS) y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman fármacos antiepilépticos, como la Fenitoína. Algunos de estos eventos han sido mortales o potencialmente mortales. El síndrome DRESS normalmente, (aunque no exclusivamente), se presenta con fiebre, erupción cutánea y/o adenopatías, en asociación con el compromiso de otros órganos y sistemas, tales como la hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis, asemejándose a veces a una infección viral aguda. La eosinofilia es frecuente. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, otros sistemas u órganos no citados aquí pueden estar involucrados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes a pesar de que la erupción no sea evidente. Si se presentan tales signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. La Fenitoína sódica inyectable se debe suspender si no pudiera establecerse una etiología alternativa para los signos y síntomas presentes.

- *Toxicidad local (incluyendo el síndrome del guante púrpura):*

Se ha observado irritación de los tejidos blandos e inflamación en el sitio de la inyección, con y sin extravasación, con el uso de Fenitoína por vía intravenosa. El edema, decoloración y dolor distal en el sitio de la inyección (que se describe como "síndrome de guante púrpura") también se han reportado después la inyección intravenosa periférica de Fenitoína. La irritación de los tejidos blandos puede variar desde una ligera sensibilidad a la necrosis extensa. Este síndrome puede desarrollarse aun varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser espontánea, la presencia de necrosis de la piel y/o la isquemia de las extremidades requiere intervenciones terapéuticas como fasciotomía, injertos de piel y, en casos raros, la amputación. Debido al riesgo de toxicidad local, la Fenitoína sódica inyectable intravenosa debe administrarse directamente en vena central a través de un catéter de gran calibre o eventualmente en una gran periférica si esto no fuera posible. Antes de la administración, la permeabilidad del catéter IV debe



ser corroborada con la infusión de un pequeño bolo de solución salina estéril. Cada inyección parenteral de Fenitoína sódica inyectable, debe ser seguida por un lavado de solución salina estéril a través del mismo catéter para evitar la irritación venosa local debido a la alcalinidad de la solución.

La administración por inyección intramuscular de Fenitoína sódica puede causar dolor, necrosis de tejidos blandos y formación de abscesos en el sitio de la inyección (ver Posología). La vía intramuscular no se recomienda para el tratamiento de un estado epiléptico debido a la absorción lenta. Los niveles séricos de Fenitoína en el rango terapéutico no pueden ser alcanzados rápidamente por este método.

No debe administrarse en paciente bajo tratamiento con disulfiram.

-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 mayores y otros resultados adversos sobre el desarrollo fetal (ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

Precauciones

-Reacciones cutáneas:

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (NET) asociadas al uso de Fenitoína. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Fenitoína debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo del SSJ o NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Fenitoína, este medicamento no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

- Lesión hepática:

Se han reportado con Fenitoína casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos eventos pueden ser parte del síndrome DRESS (ver Advertencias) o pueden ocurrir de manera aislada. Otras manifestaciones comunes incluyen ictericia, hepatomegalia, niveles séricos elevados de transaminasas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda vinculada con Fenitoína puede oscilar desde una pronta recuperación a resultados fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, Fenitoína debe ser inmediatamente discontinuada y no volver a administrarse. El hígado es el principal sitio de biotransformación de la Fenitoína, los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o los que están gravemente enfermos pueden mostrar tempranamente signos de toxicidad.

- Sistema hematopoyético:

Complicaciones hematopoyéticas, algunas de ellas mortales, se han reportado ocasionalmente en asociación con la administración de Fenitoína. Estos trastornos han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia y con o sin supresión de la médula ósea. Algunos informes sugieren una relación entre la Fenitoína y el desarrollo de la linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo la hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque la relación causa-efecto no se ha establecido, la aparición de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar tal condición de otros tipos de patología linfática. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de manera similar al síndrome DRESS. (ver Advertencias). En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación durante un período prolongado, debiéndose lograr el control de las crisis epilépticas con fármacos antiepilépticos alternativos.

- Otras situaciones que revisten precaución:



Los pacientes con deterioro de la función renal deben ser observados cuidadosamente a la hora de prescribir Fenitoína, ya que se puede alterar la excreción y la unión de la droga con las proteínas plasmáticas.

- *Exacerbación de porfiria:*

Debe observarse precaución con la administración de Fenitoína en pacientes con porfiria, ya que se han reportado casos aislados de exacerbación de esta enfermedad durante el tratamiento con Fenitoína.

Un pequeño porcentaje de individuos que han sido tratados con Fenitoína metabolizan el fármaco lentamente. El metabolismo lento parece deberse a la disponibilidad limitada de enzimas y a la falta de inducción, lo que puede ser determinado genéticamente.

La Fenitoína se debe utilizar con precaución en pacientes diabéticos, ya que la hiperglucemia puede ser potenciada.

Se recomienda la medición de los niveles séricos de Fenitoína cuando se la utiliza para el tratamiento del estado de mal epiléptico y para establecer la dosis de mantenimiento. El nivel terapéutico generalmente aceptado es de 10-20 mg/L, aunque algunos pacientes con los niveles séricos más bajos pueden controlar las crisis tónico-clónicas.

La Fenitoína no es eficaz para las crisis epilépticas de ausencias, por lo tanto es necesaria una terapia combinada si estuvieran presentes de manera coincidente el cuadro de: Grand mal y el de las ausencias.

La Fenitoína puede interferir el metabolismo de la vitamina D, pudiendo producir osteomalacia.

Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente deberá ser administrado con precaución en personas con enfermedad hepática, antecedentes de alcoholismo, embarazadas y niños.

La administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia se debe considerar caso por caso. Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal e insuficiencia hepática.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La Fenitoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y es propensa al desplazamiento competitivo con otros fármacos. La Fenitoína se metaboliza a través de las enzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2C9 y CYP2C19, y es particularmente susceptible a las interacciones inhibitorias con otros fármacos ya que su metabolismo es saturable. La inhibición del metabolismo puede producir un aumento significativo en las concentraciones circulantes de Fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad con el fármaco. La Fenitoína es un inductor potente de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. Las determinaciones del nivel sérico de Fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan las posibles interacciones con otros medicamentos.

Las interacciones que ocurren más comúnmente son las siguientes (Nota: La lista no pretende ser inclusiva o restringida. Los prospectos de medicamentos individuales deben ser consultados).

-Fármacos que afectan las concentraciones de Fenitoína:

- Medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de Fenitoína, incluyen: la ingesta aguda de alcohol, amiodarona, agentes antiepilépticos (felbamato, topiramato, oxcarbazepina), azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol), cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, isoniazida, fenotiazinas, clordiazepóxido, cimetidina, diazepam, disulfiram, estrógenos, etosuximida, fluorouracilo, fluoxetina, fluvoxamina, antagonistas H₂, halotano, metilfenidato, omeprazol, fenotiazinas, salicilatos, sertralina, succinimidas, sulfamidas, ticlopidina, tolbutamida, trazodona, y warfarina.

- Los medicamentos que pueden disminuir los niveles de Fenitoína son: el abuso crónico de alcohol, carbamazepina, nelfinavir, reserpina, ritonavir, diazóxido, ácido fólico y sucralfato.

- Los medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína incluyen: fenobarbital, valproato de sodio y ácido valproico. Del mismo modo, el efecto de la Fenitoína sobre fenobarbital, ácido valproico y los niveles séricos de valproato sódico es impredecible. La administración concomitante de Fenitoína y valproato se ha relacionado con un aumento del riesgo de hiperamoniemia relacionada con valproato. Se debe vigilar a los pacientes tratados



concomitantemente con estos dos medicamentos para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.

- La adición o la suspensión de fármacos en los pacientes bajo tratamiento con Fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de Fenitoína para alcanzar un resultado clínico óptimo.

-Medicamentos afectados por Fenitoína:

- Los medicamentos que no deberían ser coadministrados con Fenitoína incluyen: delavirdina.
- Los medicamentos cuya eficacia se ve afectada por la Fenitoína son: azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol), corticosteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, irinotecan, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampicina, sertralina, tenipósido, teofilina, xantinas vitamina D, ciclosporina, dacarbazina, L-dopa, mexiletina, disopiramida, estrógenos, ticagrelol, lacosamida, rivaroxaban, y warfarina.
- Se han reportado aumento y disminución de las respuestas de tiempo de protrombina y del RIN cuando la Fenitoína se administra junto con warfarina.
- La Fenitoína disminuye las concentraciones plasmáticas de ciertos antivirales para el VIH (amprenavir, efavirenz, lopinavir / ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) y agentes antiepilépticos (felbamato, topiramato, oxcarbazepina, quetiapina).
- La adición o suspensión de Fenitoína durante el tratamiento concomitante con estos agentes pueden requerir un ajuste de la dosis de estos últimos agentes para lograr un resultado clínico óptimo.

Puede ser necesario el ajuste de la dosis de Fenitoína en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos, haloperidol, inhibidores de la monoaminooxidasa y tioxantenos

Se recomienda precaución cuando nifedipina o verapamil se utilizan simultáneamente con Fenitoína. Estos son medicamentos altamente ligados a proteínas plasmáticas y por lo tanto pueden producirse cambios en las concentraciones séricas de Fenitoína libre.

La Fenitoína puede aumentar los niveles de glucosa en suero y por lo tanto puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o antidiabéticos orales.

No se recomienda el uso concomitante de Fenitoína y diazóxido oral, ya que puede disminuir la eficacia de la Fenitoína. El uso de Fenitoína intravenosa en pacientes tratados con dopamina puede producir hipotensión y bradicardia súbita, lo cual parece depender de la dosis. Si la terapia anticonvulsiva es necesaria durante la administración de dopamina, se debe considerar una alternativa diferente a la Fenitoína.

El uso concomitante de Fenitoína intravenosa con lidocaína o beta-bloqueantes puede producir efectos depresores cardíacos aditivos. La Fenitoína también puede aumentar el metabolismo de la lidocaína.

- Alimentación Enteral / interacción con preparaciones nutricionales:

Algunos reportes de la literatura indican que los pacientes que han recibido preparados de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen niveles plasmáticos de Fenitoína menores a los esperados. Por consiguiente, se sugiere que la Fenitoína no sea administrada de forma concomitante con una preparación para alimentación enteral. El monitoreo de los niveles séricos de Fenitoína con mayor frecuencia podría ser necesario en estos pacientes.

- Interacciones con pruebas de Laboratorio:

La Fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de T4. También puede producir valores menores que los normales para las pruebas de dexametasona o metirapona. La Fenitoína también puede causar un aumento en los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

Fertilidad, Embarazo y lactancia

La Fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos, a niveles considerados terapéuticos en el hombre. La Fenitoína atraviesa la placenta durante el embarazo.

La exposición prenatal a la Fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En los seres humanos, la exposición a la Fenitoína durante el embarazo se asocia con una frecuencia de malformaciones mayores de 2 a 3 veces más elevada que la de la población general, cuya frecuencia es del 2-3%. Se han informado malformaciones como hendiduras orofaciales, defectos cardíacos, defectos craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y la deficiencia del



crecimiento prenatal), ya sea individualmente o como parte de un síndrome de hidantoína fetal entre niños nacidos de mujeres con epilepsia que usaron Fenitoína durante el embarazo. Se ha informado de trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de mujeres con epilepsia que usaron Fenitoína sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a Fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo cierto. No debe utilizarse Fenitoína Denver Farma durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera claramente los riesgos y tras una cuidadosa consideración de otras opciones alternativas de un tratamiento adecuado. La mujer debe estar completamente informada y comprender los riesgos de tomar Fenitoína durante el embarazo. En el caso de que luego de una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios no haya una opción de tratamiento alternativa adecuada y se continúe el tratamiento con Fenitoína sódica, se debe usar la dosis efectiva más baja. Si una mujer planea quedarse embarazada, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Si una mujer queda embarazada mientras toma Fenitoína, debe ser derivada a un especialista para reevaluar el tratamiento con Fenitoína y considerar opciones de tratamiento alternativas.

Mujeres en edad fértil

Fenitoína Denver Farma no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que se considere que los beneficios potenciales superan claramente los riesgos, tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de un tratamiento adecuado. La mujer debe estar completamente informada y comprender el riesgo del daño potencial para el feto si toma Fenitoína durante el embarazo y, por lo tanto, la importancia de planificar cualquier embarazo. Se debe considerar la realización de pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Fenitoína sódica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante un mes después de suspenderlo. Debido a la inducción enzimática, la Fenitoína sódica puede provocar un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces (ver Interacciones). Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrando al paciente en la discusión al elegir el método anticonceptivo. Varios informes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes en mujeres con epilepsia y una mayor incidencia de defectos de nacimiento en los hijos de estas mujeres. Los datos son más extensos con respecto a la Fenitoína y el fenobarbital, pero también son fármacos anticonvulsivos prescritos con frecuencia. Los informes menos sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los fármacos anticonvulsivantes conocidos.

Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogenicidad de los fármacos en seres humanos. Los factores genéticos o la enfermedad epiléptica en sí pueden ser más importantes que la terapia con medicamentos para provocar defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres que toman medicamentos anticonvulsivantes dan a luz bebés normales. Es importante señalar que los fármacos anticonvulsivantes no deben suspenderse en pacientes a los que se les administra el fármaco para prevenir convulsiones importantes debido a la gran posibilidad de desencadenar el estado epiléptico con hipoxia y amenaza de vida. En casos individuales en los que la gravedad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la eliminación de la medicación no represente una amenaza grave para la paciente, se puede considerar la interrupción del medicamento antes y durante el embarazo, aunque no se puede afirmar con certeza que incluso las convulsiones menores no representen ningún peligro para el embrión o el feto en desarrollo.

Los anticonvulsivantes, incluida la Fenitoína, pueden producir anomalías congénitas en la descendencia de un pequeño número de pacientes epilépticos. El papel exacto de la terapia con medicamentos en estas anomalías no está claro y, en algunos estudios, también se ha demostrado que los factores genéticos son importantes. La Fenitoína sódica debe usarse durante el embarazo, especialmente al principio del embarazo, únicamente cuando a juicio del médico los beneficios



potenciales superan claramente a los riesgos. Además de los informes de una mayor incidencia de malformaciones congénitas, como labio leporino/paladar hendido y malformaciones cardíacas en hijos de mujeres que recibieron Fenitoína y otros fármacos antiepilépticos, ha habido informes más recientes de síndrome de hidantoína fetal. Este consiste en la deficiencia del crecimiento prenatal, microencefalia y deficiencia mental en niños nacidos de madres que han recibido Fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadiona. Sin embargo, todas estas características están interrelacionadas y con frecuencia se asocian con un retraso del crecimiento intrauterino por otras causas. También se han notificado casos aislados de neoplasias malignas, incluido el neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron Fenitoína durante el embarazo.

En una proporción de pacientes se produce un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo, y esto puede deberse a alteraciones en la absorción o el metabolismo de la Fenitoína. La medición periódica de los niveles séricos de Fenitoína es particularmente valiosa en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada como guía para un ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente esté indicada la restauración posparto de la dosis original.

Se han informado defectos de coagulación neonatal dentro de las primeras 24 horas en bebés nacidos de madres epilépticas que recibieron Fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto, y puede administrarse a la madre antes del parto y al recién nacido después del nacimiento.

Uso en madres lactantes

No se recomienda la lactancia materna de mujeres que toman Fenitoína porque el fármaco parece secretarse en bajas concentraciones en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Fenitoína actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Los signos más notables de toxicidad son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. La hipotensión puede producirse rápidamente cuando el fármaco se administra por inyección intravenosa. La toxicidad debe minimizarse siguiendo las instrucciones correspondientes (ver Posología y Modo de administración).

Cardiovascular:

Se han reportado reacciones cardiotóxicas graves (depresión de la conducción auricular y ventricular, fibrilación ventricular) y muertes, con mayor frecuencia en pacientes gravemente enfermos o en ancianos (ver Advertencias).

Sistema Nervioso Central:

Las reacciones adversas por Fenitoína involucran usualmente a este sistema. Las más comunes que se encontraron en pacientes medicados con Fenitoína, incluyen: nistagmo, ataxia, trastornos del habla, disminución de la coordinación y confusión mental. También se han notificado casos de mareos, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, parestesias y dolores de cabeza. Estos efectos secundarios están generalmente relacionados con la dosis.

También se ha informado, aunque poco frecuentemente, las discinesias inducidas por Fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similar a las provocadas por las fenotiazinas y otros fármacos neurolépticos. Estos efectos podrían estar relacionados con la administración intravenosa abrupta para tratar el estado epiléptico. El efecto suele durar 24 a 48 horas después de la interrupción del fármaco.

En pacientes medicados con Fenitoína a largo plazo se ha reportado polineuropatía periférica predominantemente sensorial.

Gastrointestinal:

Náuseas, vómitos y estreñimiento. Hepatitis tóxica y daño hepático.

Dermatológico:



DENVER FARMA

La manifestación dermatológica más común es una erupción escarlatiniforme o morbiliforme similar a la producida por el sarampión. Las erupciones están a veces acompañadas de fiebre, y en general son más comunes en niños y adultos jóvenes. Otros tipos de erupciones son más raras, y las formas más graves, que pueden ser fatales, incluyen: dermatitis ampollar, exfoliativa o purpúricas, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Si aparece una erupción cutánea la Fenitoína debe interrumpirse. Si la erupción es exfoliativa, purpúrica o ampollar, o si se sospecha de lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, el tratamiento con Fenitoína no debe reanudarse. Si la erupción es leve (similar al sarampión o escarlatiniforme), la terapia se podrá reanudar una vez que la erupción ha desaparecido por completo. Sin embargo, en el caso de erupción recurrente, la reinstauración del tratamiento con Fenitoína está contraindicada.

Hematopoyética:

En algunas ocasiones se han reportado, en asociación con el uso de la Fenitoína, complicaciones hematopoyéticas fatales. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia y con o sin depresión de la médula ósea. Aunque se han producido macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones suelen responder al tratamiento con ácido fólico. Ha habido una serie de informes que sugieren una relación entre Fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía local o generalizada, incluyendo la hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, linfoma, seudolinfoma y la enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido la relación de causa y efecto, la aparición de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar tal condición a partir de otros tipos de patología de nodo linfático. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas similares a la enfermedad del suero, por ejemplo erupción, fiebre y afectación hepática. En todos los casos de linfadenopatía se debe buscar el uso de fármacos antiepilépticos alternativos y se recomienda la observación de los pacientes durante un período prolongado.

Lugar de inyección:

Se ha producido irritación del tejido blando e inflamación en el sitio de la inyección con y sin extravasación de Fenitoína intravenosa. La irritación de los tejidos blandos puede variar desde una ligera sensibilidad a la extensa necrosis, descamación y en raras ocasiones ha dado lugar a la amputación. La inyección subcutánea o perivascular se deben evitar debido a la naturaleza altamente alcalina de la solución.

Otros:

Se han notificado en pacientes en tratamiento con Fenitoína a largo plazo, casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas. El mecanismo por el cual Fenitoína afecta el metabolismo de hueso no se ha identificado.

La hiperplasia gingival es común con la terapia a largo plazo. Su incidencia se puede reducir mediante el mantenimiento de una buena higiene oral, tales como el cepillado frecuente, masaje de las encías y el cuidado dental apropiado.

Puede producirse engrosamiento de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hipertrichosis, enfermedad de Peyronie, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, hepatitis tóxica, daño hepático y alteraciones de inmunoglobulinas.

También se han registrado casos raros de infiltración pulmonar o fibrosis, con síntomas que incluyen fiebre, taquipnea o respiración superficial, cansancio o debilidad inusual, pérdida de apetito y peso, y malestar en el pecho

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

Síntomas:



DENVER FARMA

La dosis letal en adultos se considera que es de 2 a 5 gramos. La dosis letal en los niños no se conoce. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros síntomas son temblor, hiperreflexia, letargo, dificultad para hablar, náuseas y vómitos. El paciente puede llegar a estar en estado de coma y con hipotensión arterial. La muerte se debe a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen marcadas diferencias entre los individuos con respecto a los niveles plasmáticos de Fenitoína con los que puede ocurrir toxicidad. Nistagmo, en la mirada lateral, suele aparecer a los 20 µg/mL, ataxia a 30 µg/mL, disartria y letargo aparecen cuando la concentración plasmática es superior a 40 µg/mL, pero una concentración tan alta como 50 µg/mL se ha informado sin evidencia de toxicidad. Tanto como hasta 25 veces la dosis terapéutica se ha ingerido dando lugar a una concentración en suero más de 100 µg/mL con recuperación completa.

Tratamiento:

El tratamiento es inespecífico ya que no hay antídoto conocido. Si ha ocurrido una ingestión oral de la sobredosis poco antes de la consulta, puede recurrirse al vaciado gástrico siguiendo los procedimientos y precauciones recomendados en estos casos. Si el reflejo nauseoso está ausente, la vía aérea debe ser preservada. El oxígeno y la ventilación asistida pueden ser necesarios frente a la depresión respiratoria y cardiovascular. Se puede considerar realizar una hemodiálisis tomando en cuenta que la Fenitoína no está unida por completo a las proteínas plasmáticas. La exanguinotransfusión se ha utilizado en el tratamiento de la intoxicación grave en niños.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

CONSERVACION

Conservar entre 10°C y 25°C, y en lugar seco. Mantener en su envase original para protegerlo de la luz.

PRESENTACION

Envase conteniendo 1, 3 y 100 ampollas siendo el último para uso exclusivo de hospitales.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46833

DENVER FARMA S.A.

Mozart N°18, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Diciembre 2021



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



TOMBAZZI Jose Luis
CUIL 20112172824



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-127129916 PROSP INY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.03 15:31:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.03 15:31:29 -03:00

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FENITOINA DENVER FARMA FENITOINA SÓDICA 100 mg Cápsulas

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

- Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe dárselo a otras personas ya que puede hacerles daño, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

Qué contiene Fenitoína Denver Farma

Cada cápsula de Fenitoína Denver Farma contiene:

Fenitoína sódica100 mg

Excipientes: Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio coloidal; Lauril sulfato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio c.s.

Contenido de la información para el paciente:

1. Qué es Fenitoína Denver Farma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar las cápsulas de Fenitoína Denver Farma
3. Cómo tomar las cápsulas de Fenitoína Denver Farma
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Fenitoína Denver Farma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fenitoína Denver Farma para que se utiliza

Fenitoína Denver Farma es un medicamento del grupo de fármacos llamados antiepilépticos o anticonvulsivantes.

Fenitoína Denver Farma se puede utilizar para controlar una variedad de condiciones epilépticas como: convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal epiléptico), convulsiones parciales complejas (psicomotoras y de lóbulo temporal), o una combinación de éstas. Para controlar o prevenir convulsiones durante o después de una cirugía cerebral o como consecuencia de un traumatismo cerebral grave.

Fenitoína Denver Farma también se puede utilizar en una segunda instancia para tratar la neuralgia del nervio trigémino.

Nota: La Fenitoína sódica no es eficaz en el estado epiléptico de ausencia, como tampoco para la profilaxis y el tratamiento de las convulsiones febriles.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar las cápsulas de Fenitoína Denver Farma:

No tome Fenitoína Denver Farma:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a la Fenitoína u a otras hidantoínas, o a cualquiera de los demás componentes de Fenitoína Denver Farma cápsulas.

Antes de empezar a tomar Fenitoína Denver Farma consulte y avise a su médico:

- Si usted padece alguna enfermedad hepática.

- Si usted padece alguna enfermedad renal o alguna nefropatía.

- Si usted padece Porfiria (una enfermedad hereditaria que afecta a la biosíntesis de la hemoglobina).



DENVER FARMA

- Avise a su médico si usted cree estar, y/o pretende quedar embarazada. Existe riesgo de daño al feto si utiliza Fenitoína durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Fenitoína Denver Farma (ver Embarazo y lactancia).

- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos como Fenitoína sódica han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si en algún momento usted, o el paciente bajo su cuidado, tiene estos pensamientos, contacte inmediatamente a su médico.

-Si durante el tratamiento algún paciente presenta dificultad para respirar, pérdida de conocimiento o falta de respuesta busque asistencia médica inmediata.

-Con el uso de Fenitoína se han reportado erupciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica). Con frecuencia, la erupción puede producir úlceras en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y también conjuntivitis (ojos rojos e hinchados). Estas erupciones cutáneas graves son a menudo precedidas por síntomas semejantes a los de la gripe, fiebre, dolor de cabeza, dolor de cuerpo. La erupción puede progresar a la formación de ampollas y descamación generalizada de la piel. El mayor riesgo de aparición de reacciones cutáneas graves ocurre en los primeros meses de tratamiento.

Estas reacciones cutáneas graves pueden ser más comunes en las personas de algunos países asiáticos. El riesgo de estas reacciones en los pacientes chinos Han o de origen tailandés puede ser predicha por análisis de una muestra de sangre de estos pacientes. Su médico debe asesorarlo acerca de si es necesario un examen de sangre antes de consumir Fenitoína. Si desarrolla una erupción o estos síntomas en la piel, deje de tomar Fenitoína y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Este riesgo puede estar asociado con una variante en los genes en sujetos de origen chino o tailandés. Si usted es de tal origen y se le ha probado previamente que tiene esta variante genética (HLA-B * 1502), hable con su médico antes de tomar Fenitoína Denver Farma.

Uso de otros medicamentos

Debe informar a su médico todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que Fenitoína puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos, y/o éstos pueden afectar la acción del producto, en especial informe si esta bajo tratamiento con alguno de estos medicamentos:

-Medicamentos que pueden incrementar los niveles séricos de Fenitoína: Cloranfenicol, claritromicina, isoniazida, sulfadiazina, trimetoprima-sulfametoxazol, sulfonamidas, oxcarbazepina, valproato de sodio, succinimidas, topiramato, amfotericina b, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, voriconazol, capecitabina, fluoruracilo, clordiazepóxido diazepam, disulfiram, metilfenidato, trazodone, amiodarona, diltiazem, nifedipina, cimetidina, fluvastatin, estrógenos, tacrolimus, tobutamida, omeprazol, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina.

-Medicamentos que pueden disminuir los niveles séricos de Fenitoína: Ciprofloxacina, Rifampicina, vigavatrín, Bleomicina, Carboplatino, Cisplatino, Doxorubicina, sucralfato, Fosampenavir, Ritonavir, teofilina, reserpina, ácido fólico, hierba de San Juan, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, lacosamida, ticagrelol.

-Medicamentos que pueden incrementar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína: ciprofloxacina, carbamazepina, fenobarbital, valproato de sodio o ácido valproico, clordiazepoxido, diazepam, fenotiazinas.

-Medicamentos cuyo efecto pueden ser afectadas por Fenitoína: doxiciclina, rifampicina, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, valproato de sodio, ácido valproico, posaconazol, voriconazol, metotrexato, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir saquinavir, teofilina, digoxina, disopiramida, mexiletina, nifedipina, nimodipina, verapamilo, warfarina, furosemida, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, estrógenos (anticonceptivos orales), pancuronio, roncuronio, vencuronio, metadona, tolbutamida, clozapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, vitamina D.

Uso de Fenitoína Denver Farma con alimentos y bebidas

Fenitoína Denver Farma puede tomarse antes o después de los alimentos y bebidas. La concentración de Fenitoína en sangre puede ser afectada si se bebe alcohol. Se recomienda no tomar bebidas alcohólicas.



DENVER FARMA

Embarazo y Lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Lo que debe saber sobre el uso de fármacos antiepilépticos en el embarazo

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe informar a su médico de inmediato y pregúntele sobre los posibles riesgos que el medicamento que está tomando para la epilepsia podría representar para su bebé por nacer. Si está planeando quedarse embarazada, debe discutir su tratamiento para la epilepsia con su médico lo antes posible antes de quedar embarazada.

No debe interrumpir su tratamiento sin comentarlo con su médico. Detener repentinamente el tratamiento para la epilepsia puede provocar convulsiones que pueden dañarla a usted y a su bebé por nacer. Es importante que la epilepsia esté bien controlada. Tomar Fenitoína durante el embarazo aumenta la posibilidad de que el bebé puede tener una anomalía física al nacer.

En estudios sobre mujeres tratadas con Fenitoína durante embarazo se ha demostrado una incidencia del 6% en la aparición de anomalías físicas graves durante el nacimiento, en relación con un 2 a 3% de bebés nacidos de mujeres que no presentaban epilepsia.

Los tipos más comunes de anomalías físicas graves congénitas (malformaciones congénitas importantes) informadas para la Fenitoína incluyen anomalías del labio y paladar, corazón, cráneo, uñas y dedos, así como también anomalías del crecimiento. Tomar más de un medicamento para la epilepsia al mismo tiempo también puede aumentar el riesgo de anomalías físicas congénitas. Cuando sea posible, su médico considerará el uso de un único medicamento para tratar de controlar la epilepsia. Su médico puede recomendarle que tome ácido fólico si está planeando quedar embarazada y también durante el embarazo. Su médico puede que ajuste la dosis de su medicamento para la epilepsia cuando tome ácido fólico. Algunos estudios observaron que tomar Fenitoína durante el embarazo aumenta la posibilidad de que el bebé tenga problemas que afecten las habilidades de aprendizaje y pensamiento. Algunos de estos trastornos pueden ocurrir juntos como parte de un síndrome llamado de hidantoína fetal. Los problemas con el neurodesarrollo (desarrollo del cerebro) han sido informados en bebés nacidos de madres que usaron Fenitoína durante el embarazo. Algunos estudios han demostrado que la Fenitoína afecta negativamente el desarrollo neurológico de los niños expuestos a Fenitoína en el útero, mientras que otros estudios no han encontrado tal efecto. La posibilidad de un efecto sobre el neurodesarrollo no puede ser descartada. Si es una mujer en edad fértil y no está planeando un embarazo, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Fenitoína Denver Farma. La Fenitoína puede afectar a la forma en que los anticonceptivos hormonales actúan (como por ejemplo la píldora anticonceptiva para el control de la natalidad), y puede hacerlos menos eficaces para prevenir el embarazo. Hable con su médico, quien evaluará con usted el tipo de método anticonceptivo más adecuado para usar mientras esté tomando Fenitoína. Si es una mujer en edad fértil y está planeando un embarazo, hable con su médico antes de interrumpir la anticoncepción y antes de quedarse embarazada, sobre el cambio a otros tratamientos para evitar exponer al feto a la Fenitoína.

Anticoncepción en mujeres

Si está en edad fértil, debe hablar con su médico acerca de las opciones de tratamiento de su epilepsia y los métodos anticonceptivos eficaces que puede utilizar. La Fenitoína puede provocar una falla en la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que debe recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces.

Amamantamiento

La Fenitoína pasa a la leche materna. No debería tomar Fenitoína si está en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La Fenitoína puede causar mareos o somnolencia, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. Si experimenta estos síntomas, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Fenitoína Denver Farma

Fenitoína Denver Farma contiene lactosa, un tipo de azúcar. Si le han dicho que usted tiene una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.



3. Cómo tomar las cápsulas de Fenitoína Denver Farma

Tomar Fenitoína Denver Farma a la misma hora todos los días. No se debe saltar ninguna toma y es importante que tenga en cuenta que si no se cumple con las tomas en el tiempo indicado existe la posibilidad de no tener el efecto esperado del medicamento. Trague las cápsulas con abundante agua.

Dosis para adultos con convulsiones:

En función de la gravedad de la enfermedad, su médico determinará el régimen de dosificación adecuado para usted. En general, con los adultos que no han sido tratados con otros medicamentos antiepilépticos, se inicia con una dosis de 1 cápsula de Fenitoína Denver Farma 3 veces al día., Esta dosis diaria puede aumentarse agregando 1 cápsula más por día (100 mg por día), debiendo mantenerse esta nueva dosis al menos por una semana antes de un nuevo aumento de la dosis. Usualmente resulta suficiente una dosis diaria de 3 a 4 cápsulas administradas a intervalos regulares. No se debe exceder de una dosis total de 600 mg (6 cápsulas) por día. Excepcionalmente, puede estar indicada una dosis diaria fuera de este rango. Normalmente, la dosis debería ajustarse de acuerdo con los niveles séricos.

Dosis para adultos con neuralgia del trigémino:

Se ha informado en la bibliografía el uso de 300 a 500 mg administrados en dosis diarias divididas. Se recomienda la determinación del nivel de Fenitoína en suero, el cual no debe exceder de 20 µg/m

Niños mayores a 6 años:

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg/día divididos en dos tomas, con posología individualizada hasta un máximo de 300 mg diarios. La dosis de mantenimiento suele ser de 4 mg/kg/día a 8 mg/kg/día.

Ancianos: Para los pacientes mayores, que pueden estar tomando otros medicamentos, la dosis de Fenitoína Denver Farma también puede necesitar de una cuidadosa consideración de su médico y de un ajuste de la dosis.

Si usted ya está en tratamiento con otros medicamentos antiepilépticos debe informárselo a su médico. Si estas medicaciones debieran ser retiradas, la suspensión de las mismas debe hacerse de a poco y remplazadas lentamente por Fenitoína Denver Farma.

No cambie la dosis prescrita por su cuenta. Si usted siente que el medicamento no tiene el efecto esperado hable con su médico. Siempre tome Fenitoína Denver Farma exactamente como su médico se lo indicó.

Qué hacer si se olvida de tomar Fenitoína Denver Farma.

Si se olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde a menos que sea la hora para su dosis siguiente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Qué puede ocurrir si deja de tomar Fenitoína Denver Farma

No deje de tomar Fenitoína Denver Farma a menos que su médico se lo indique. Si deja de tomar súbitamente este medicamento puede tener una convulsión. En caso de que tenga que dejar de tomar Fenitoína Denver Farma, debe ser porque su médico ha decidido que es lo mejor para usted. Si tiene cualquier otra duda sobre cómo tomar este medicamento pregunte a su médico o farmacéutico.

¿Qué pasa si usted toma una dosis mayor?

Fenitoína Denver Farma es peligroso en caso de sobredosis. Si accidentalmente toma un exceso de Fenitoína Denver Farma, contacte de inmediato a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano. Siempre lleve el envase del medicamento con usted.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

4. Las posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, Fenitoína Denver Farma puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Dígale a su médico inmediatamente si usted experimenta



DENVER FARMA

cualquiera de los siguientes síntomas después de tomar este medicamento (a pesar de que son muy raros estos síntomas pueden ser graves):

Las reacciones adversas que con mayor frecuencia se presentan incluyen: nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, confusión mental. También se han notificado mareos, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores (tic motor o movimientos repetidos involuntarios), dolor de cabeza, alteración del gusto, parestesia (Sensación de hormigueo o pinchazos, generalmente temporal, que suele producirse en brazos, manos, piernas o pies.) y somnolencia. También ha habido informes raros de discinesias (Movimiento muscular incontrolado e involuntario) inducidas por Fenitoína, que incluyen afecta la cara, la boca, el tronco y las extremidades, temblor y movimiento involuntario de las manos, similares a las inducidas por Fenotiazina y otros fármacos neurolépticos. Se ha observado una polineuropatía periférica (disfunción simultánea de muchos nervios periféricos en todo el cuerpo), predominantemente sensorial, en pacientes que reciben terapia con Fenitoína a largo plazo.

Gastrointestinal: se notificaron náuseas, vómitos y estreñimiento, trastornos hepato biliares como insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica y daño hepático.

Las manifestaciones dermatológicas más comunes, a veces acompañadas con fiebre, han incluido erupciones escarlatiformes o morbiliformes (similares al sarampión), otras formas con mucha menor frecuencia, que resultaron más graves, pudiendo ser mortales han incluido dermatitis ampollosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver Advertencias y Precauciones - Reacciones dermatológicas graves).

Tejido conectivo: en ocasiones se reportó el engrosamiento de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival (agrandamiento difuso de las encías), crecimiento excesivo de vello, engrosamiento y endurecimiento gradual del tejido que se ubica debajo de la piel en la mano.

Hematopoyético: se han notificado trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. Se han informado macrocitosis y anemia megaloblástica. Se ha notificado linfadenopatía que incluye hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Sistema inmune: se han notificado en raras ocasiones síndrome de hipersensibilidad/reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías inmunoglobulínicas).

Musculo esquelético: se han notificado casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento a largo plazo con fenitoína.

El perfil de eventos adversos de la fenitoína es generalmente similar entre niños y adultos; sin embargo, la hiperplasia gingival ocurre con mayor frecuencia en pacientes pediátricos y en pacientes con mala higiene bucal.

Si alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso que no esté mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Notificación de los efectos secundarios:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. Conservación de Fenitoína Denver Farma

Conservar en su envase original, en un lugar seco y a una temperatura entre 10°C y 25°C.

No utilice FENITOÍNA DENVER FARMA después de la fecha de caducidad que está impresa en el envase. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

6. Presentaciones de FENITOÍNA DENVER FARMA

Las cápsulas de Fenitoína Denver Farma se expenden en envases con 10, 20, 25, 30, 50 y 1000 cápsulas, siendo el último para uso exclusivo de hospitales.



DENVER FARMA

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 46833

DENVER FARMA S.A.

Mozart 18, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Diciembre 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-127129916 INF PTE CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.03 15:32:24 -03:00



DENVER FARMA

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**FENITOÍNA DENVER FARMA
FENITOINA SODICA 100 mg / 2ml
Solución Inyectable
Vía IV**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

- Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe dárselo a otras personas ya que puede hacerles daño, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

Que contiene Fenitoína Denver Farma

Cada ampolla de Fenitoína Denver Farma x 2 ml contiene:

Fenitoína sódico..... 100 mg

Excipientes: Propilenglicol; Alcohol etílico; Hidróxido de sodio; Agua destilada para inyectable c.s.

Contenido de la información para el paciente:

- 1. Qué es Fenitoína Denver Farma y para qué se utiliza**
- 2. Qué necesita saber antes de utilizar Fenitoína Denver Farma Inyectable**
- 3. Cómo usar Fenitoína Denver Farma Inyectable**
- 4. Posibles reacciones adversas**
- 5. Conservación de Fenitoína Denver Farma Inyectable**
- 6. Contenido del envase**

1. Qué es Fenitoína Denver Farma y para qué se utiliza

La Fenitoína es un medicamento que pertenece al grupo de fármacos de las hidantoínas.

Fenitoína Denver Farma es un medicamento que se utiliza para tratar y controlar una variedad de condiciones epilépticas como: convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal epiléptico), convulsiones parciales complejas (psicomotoras y de lóbulo temporal), o una combinación de estas. En grave condición en la que las convulsiones (ataques) continúan durante horas o días o para tratar o prevenir ataques durante o después de una neurocirugía.

También se puede utilizar para corregir algunas anomalías en el ritmo del corazón como arritmias auriculares y ventriculares, especialmente cuando están causadas por intoxicación digitalica.

2. Qué necesita saber antes de utilizar Fenitoína Denver Farma Inyectable

Fenitoína Denver Farma, no debe utilizarse:

- si usted ha mostrado signos de alergia grave (hipersensibilidad) a la Fenitoína o medicamentos de la misma clase (hidantoínas) en el pasado
- en pacientes con ciertas enfermedades del corazón.

Si es posible, dígame a su médico si presenta cualquiera de estas situaciones, antes de usar este medicamento.

Este medicamento no se debe inyectar en una arteria. Consulte la sección donde se indica el correcto método de administración.

Tenga especial cuidado con Fenitoína Denver Farma Inyectable:



Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos como Fenitoína suelen tener pensamientos acerca de hacerse daño o suicidarse. Si en algún momento tiene estos pensamientos, comuníquese inmediatamente con su médico.

Durante el tratamiento con Fenitoína Denver Farma inyectable, rara vez pueden producirse, efectos secundarios graves de la piel.

Este riesgo, puede estar asociado con una variante en los genes en los sujetos de origen chino o tailandés. Si usted es de ese origen y se ha probado que es positivo para la variante genética (HLA-B * 1502), hable con su médico antes de aplicarse fenitoína Inyección.

Hay que tener especial cuidado con Fenitoína Denver Farma Inyectable:

- si tiene un trastorno hepático o renal
- si usted sufre de diabetes

Si es posible, dígame a su médico si presenta cualquiera de estas situaciones antes de utilizar este medicamento.

Toma / uso de otros medicamentos:

Debe informar a su médico todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que Fenitoína puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos, y/o éstos pueden afectar la acción del producto, en especial informe si esta bajo tratamiento con alguno de estos medicamentos:

- algunos antibacterianos como, doxiciclina, ciprofloxacina, cloranfenicol, isoniazida, rifampicina, sulfamidas y otros.
- antifúngicos como, ketoconazol, fluconazol, miconazol
- anticoagulantes cumarínicos, por ejemplo, warfarina
- medicamentos utilizados para controlar la diabetes, por ejemplo, insulina o agentes antidiabéticos orales
- analgésicos y medicamentos antiinflamatorios, como, fenilbutazona y salicilatos como la aspirina
- medicamentos utilizados para controlar la ansiedad, como, clordiazepóxido, diazepam
- barbitúricos, por ejemplo, fenobarbital y amilobarbitona
- corticosteroides (utilizados en numerosas situaciones para facilitar el proceso de curación del cuerpo)
- medicamentos utilizados para tratar problemas mentales como la psicosis y la depresión, por ejemplo, haloperidol, metilfenidato, inhibidores de la monoaminoxidasa, trazodona, tioxantenos y antidepressivos tricíclicos
- Anticonceptivos orales y otros medicamentos que imitan a las hormonas femeninas, por ejemplo, estrógeno y etinilestradiol
- medicamentos antiepilépticos, por ejemplo, carbamazepina, etosuximida, mefenitoína, primidona, ácido valproico, sultiamo, ácido valproico y trimetadiona
- halotano (un anestésico inhalado general)
- medicamentos para tratar la úlcera, es decir, cimetidina y la ranitidina
- medicamentos que se toman para ayudar al corazón, como, aspirina, beta-bloqueantes, diazóxido, digoxina, disopiramida, la dopamina, furosemida, mexiletina, nifedipina, quinidina, reserpina y verapamilo
- Los medicamentos que a menudo se toman durante el tratamiento del cáncer, como, bleomicina, folinato de calcio, carboplatino, carmustina, cisplatino, dacarbazina y vinblastina
- La hierba de San Juan, medicamentos a base de hierbas de San Juan (*Hypericum perforatum*) no debe tomarse al mismo tiempo que este medicamento. Si ya está tomando Hierba de San Juan, consulte a su médico antes de dejar el remedio que contiene la hierba de San Juan
- otros que usted puede reconocer por su nombre: la ciclosporina, disulfiram, ácido fólico, L-dopa, lidocaína, succinimida, la teofilina (una xantina), metotrexato y vitamina D

Si es posible, informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

La Fenitoína y el consumo de alcohol:

El consumo de alcohol, mientras que usted está en tratamiento con Fenitoína puede reducir la eficacia del tratamiento o aumentar los efectos secundarios.

Embarazo y lactancia



DENVER FARMA

Dígale a su médico si usted está embarazada, planea quedar embarazada o en periodo de lactancia. La Fenitoína atraviesa la placenta y puede llegar al feto. Debe saber que si recibe Fenitoína durante el embarazo o si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la Fenitoína puede alcanzar al feto. La exposición del feto a la Fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. El médico sólo usará este medicamento si los beneficios esperados superan claramente a cualquier riesgo potencial para el bebé.

Existe riesgo de daño al feto si se usa Fenitoína Denver Farma durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Fenitoína Denver Farma.

Al igual que otros antiepilépticos, existe relación entre la administración de Fenitoína y la aparición de malformaciones congénitas, por ello no debería utilizarse como medicamento de elección durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, debiéndose valorar en cada caso la relación beneficio/riesgo.

Si se está administrando Fenitoína para prevenir crisis de gran mal, no se deberá suspender la medicación antiepiléptica, ya que puede precipitarse un status epiléptico, lo que conlleva el riesgo de producir falta de oxígeno en la madre y en el feto.

Durante el embarazo, puede incrementarse la frecuencia de convulsiones, debido a una alteración de la absorción o metabolismo de Fenitoína. Por ello, es muy importante determinar los niveles en suero a fin de establecer la dosis en cada paciente. Después del parto, probablemente sea necesaria la dosis a administrar previa al embarazo. La Fenitoína administrada antes del parto, produce falta de vitamina K y, por tanto, de los factores de coagulación relacionados con esta vitamina. Ello incrementa el riesgo de hemorragia durante el parto para la madre o en el recién nacido; para evitarlo, se puede administrar esta vitamina a la madre en el último mes de embarazo y al recién nacido inmediatamente después del nacimiento.

Fenitoína contiene etanol y propilenglicol y debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas. Fenitoína puede producir anomalías congénitas graves. Si toma Fenitoína durante el embarazo, su bebé tiene hasta 3 veces más riesgo de tener una anomalía congénita que las mujeres que no toman un medicamento antiepiléptico. Se han notificado anomalías congénitas graves, como anomalías en el crecimiento, el cráneo, la cara, las uñas, los dedos y el corazón. Algunas de estas pueden producirse a la vez como parte de un síndrome hidantóinico fetal.

Se han notificado problemas en el desarrollo neurológico (desarrollo del cerebro) en bebés nacidos de madres que utilizaron Fenitoína durante el embarazo. Algunos estudios han demostrado que Fenitoína afecta negativamente al desarrollo neurológico de los niños expuestos a Fenitoína en el útero, aunque otros estudios no han encontrado tal efecto. No se puede descartar la posibilidad de un efecto sobre el desarrollo neurológico.

Fenitoína se secreta en la leche materna, por tal motivo no está recomendada la lactancia.

Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas si experimenta cualquier efecto secundario (por ejemplo, mareos o somnolencia), que puede disminuir su capacidad para hacerlo.

Información importante sobre algunos de los componentes de inyección de Fenitoína

Información adicional

Como este medicamento contiene alcohol puede ser nocivo para los que sufren de alcoholismo. Y esto se debe tener en cuenta si usted esta embarazada o en periodo de lactancia, en los niños y en los grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas.

Además, este medicamento contiene propilenglicol, que puede causar los mismos síntomas que el alcohol.

3. Cómo usar Fenitoína Denver Farma Inyectable

Este medicamento es para inyección lenta a través de un goteo en una vena o, en raras ocasiones, a través de una inyección en un músculo.

Dosis

Su médico calculará la dosis de Fenitoína correcta para usted.



La dosis dependerá de su estado clínico, su peso, su edad y qué tan bien están trabajando sus riñones, el hígado y el corazón. Su médico le dirá cómo están funcionando su hígado y los riñones a partir de ensayos en la sangre y la orina.

Cuando el tratamiento es prolongado, se pueden tomar muestras de sangre para verificar el nivel de Fenitoína en la sangre. Las dosis posteriores pueden ser aumentadas o disminuidas en consecuencia al nivel de Fenitoína en sangre.

Como este medicamento se le administra mientras usted está en el hospital, es poco probable que se le aplique muy poco o demasiado, sin embargo, consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Si interrumpe el tratamiento con Fenitoína.

La interrupción repentina del tratamiento con Fenitoína en pacientes susceptibles a ataques, puede causar estado epiléptico. En tales casos, la reducción de la dosis de Fenitoína debe ser gradual, tal vez después de un cambio a una forma de Fenitoína que se puede tomar por vía oral.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

4. Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, la Fenitoína puede producir reacciones adversas.

Si apareciera cualquiera de las siguientes situaciones, informe a su médico de inmediato ya que los siguientes son considerados efectos adversos graves y es muy posible que requiera atención médica urgente:

- Reacción alérgica grave, usted puede experimentar una erupción cutánea con picazón repentina (urticaria), hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios, boca o garganta (que puede causar dificultad al tragar o respirar), y usted puede sentir que se va a desmayar.
- Erupción cutánea resultante en enrojecimiento doloroso y ampollas en la piel, los ojos, el interior de la región de la boca y ano-genital y pueden conducir al desprendimiento de la piel.
- Nódulos linfáticos inflamados (pequeños bultos aislados levantados debajo de la piel).
- Dolor en el pecho y palpitaciones.

Si le ocurriera cualquiera de las siguientes situaciones, informe a su médico tan pronto como sea posible:

- Dolor e inflamación en el sitio de la inyección (en raras ocasiones se ha producido daño tisular grave que ha requerido la amputación).
- Opresión en el pecho o sibilancias.
- Mareos / desmayos.
- Fiebre.
- Dolor persistente, hormigueo o entumecimiento.
- hablar arrastrando las palabras.
- Espasmos musculares y / o movimientos oculares rápidos e incontrolables.
- Dificultades asociadas con el movimiento muscular: pérdida de coordinación muscular, torpeza o inestabilidad, temblores y pérdida de tono muscular.
- Encías inflamadas y sangrantes. Estos efectos se pueden reducir mediante el mantenimiento de una buena higiene oral y masajeando las encías).
- Dolor en las articulaciones.
- Color amarillento de los ojos y la piel.
- Confusión.
- La acentuación marcada de las características faciales incluyendo engrosamiento de los labios y el crecimiento inusual del cabello en el cuerpo y la cara.
- La enfermedad de Peyronie (una condición en la que los varones experimentan una deformación del pene, lo que puede causar dolor cuando el pene está erecto).
- Cansancio o debilidad inusual.
- Una sensación de nerviosismo.
- Pérdida de apetito y de peso.



DENVER FARMA

- Insomnio.
- Dolor de cabeza.
- Náuseas / vómitos.
- Estreñimiento.

Se han notificado casos de trastornos óseos como osteopenia y osteoporosis (debilitamiento de los huesos) y fracturas. Consulte con su médico o farmacéutico si está tomando medicamento antiepiléptico a largo plazo, tienen una historia de osteoporosis, o toma esteroides.

La Fenitoína puede causar problemas con la respiración, la presión arterial, el corazón, la función del hígado y el recuento de células sanguíneas. Su médico puede hacer pruebas para comprobar estos efectos secundarios.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 114756-5436 o mediante la *Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar*, o comunicarlos través del sistema nacional de notificación en la *Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>* o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Fenitoína Denver Farma Inyectable

Usted debe conservar este medicamento entre 10° C y 25° C, y en lugar seco. Mantener en su envase original para protegerlo de la luz.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de caducidad que aparece en la ampolla y en la caja. Cuando se indica el mes y el año, la fecha de caducidad es el último día de ese mes.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS”

6. Contenido del envase

Las ampollas de **Fenitoína Denver Farma** se presentan en envases de 1, 3 y 100 ampollas siendo el último para uso exclusivo de hospitales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46833

DENVER FARMA S.A.

Mozart N°18, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Diciembre 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-127129916 INF PTE INY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.03 15:31:41 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.03 15:31:42 -03:00