



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

1673

BUENOS AIRES, 03 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011345-00-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

5,

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

1673

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

S,

[Firma manuscrita]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

1673

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial FENITOINA NORTHIA y nombre/s genérico/s FENITOINA SODICA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5
ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

8



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1673

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-011345-00-0

DISPOSICIÓN N°:

1673

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1673**

Nombre comercial: FENITOINA NORTHIA

Nombre/s genérico/s: FENITOINA SODICA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MADERO 166, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FENITOINA NORTHIA.

Clasificación ATC: NO3 AB.

Indicación/es autorizada/s: TERAPIA ADJUNTA DEL ESTADO EPILEPTICO (STATUS EPILEPTICUS) PROFILAXIS DE CRISIS CONVULSIVA NEUROQUIRURGICAS.

Concentración/es: 50 MG de FENITOINA SODICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1673

Genérico/s: FENITOINA SODICA 50 MG.

Excipientes: PROPILENGLICOL 0.40 ML, ALCOHOL ETILICO 7.49 G %, HIDROXIDO DE SODIO - CS, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1.00 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO (I) AMBAR

Presentación: 1, 25, 50 Y 100 AMPOLLAS DE 2ML., LAS TRES ULTIMAS USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1, 25, 50 Y 100 AMPOLLAS DE 2ML., LAS TRES ULTIMAS USO HOSPITALARIO.

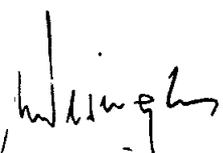
Período de vida Útil: 24 meses

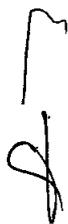
Forma de conservación: NO CONGELAR; desde: 10°C. hasta: 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

1673


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





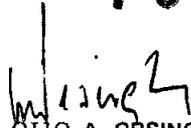
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1673


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-011345-00-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1673, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FENITOINA NORTHIA

Nombre/s genérico/s: FENITOINA SODICA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MADERO 166, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FENITOINA NORTHIA.

Clasificación ATC: NO3 AB.

Indicación/es autorizada/s: TERAPIA ADJUNTA DEL ESTADO EPILEPTICO
(STATUS EPILEPTICUS) PROFILAXIS DE CRISIS CONVULSIVA

U

f



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

NEUROQUIRURGICAS.

Concentración/es: 50 MG de FENITOINA SODICA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FENITOINA SODICA 50 MG.

Excipientes: PROPILENGLICOL 0.40 ML, ALCOHOL ETILICO 7.49 G %, HIDROXIDO DE SODIO - CS, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1.00 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO (I) AMBAR

Presentación: 1, 25, 50 Y 100 AMPOLLAS DE 2ML., LAS TRES ULTIMAS USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1, 25, 50 Y 100 AMPOLLAS DE 2ML., LAS TRES ULTIMAS USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

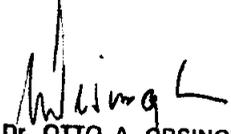
Forma de conservación: NO CONGELAR; desde: 10°C. hasta: 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A. el Certificado N° **56139**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **03 MAR 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1673


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



1673

PROYECTO DE RÓTULO

Industria Argentina

Contenido: 25 ampollas x 2 ml

**FENITOÍNA NORTHIA
FENITOÍNA SÓDICA**

Código ATC: N03 AB

Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

Fórmula:

Cada ml de solución inyectable contiene

Fenitoína Sódica	50,0 mg
Alcohol Etílico	7,49 g%
Propilenglicol	0,4 ml
Hidróxido de Sodio	c.s.
Agua para inyectables c.s.p.	1,0 ml

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación

Conservar a temperatura entre 10°C y 25°C. Proteger del congelamiento.

"Para Uso Exclusivo de Hospitales"

"Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado Nº

Fecha de vencimiento:

Partida Nº

Serie Nº

Director Técnico: Dr. José Dobrecky - Farmacéutico.

Elaborado en: Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A. - Madero 166 - Capital Federal

También se presentan rótulos de este mismo tenor para envases conteniendo 50 y 100 ampollas x 2 ml.

"Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"
"Este medicamento no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Laboratorios Northia SACIFIA
Madero 166 - (C1408BRB)
Buenos Aires,
Argentina.


DR. CRISTIAN J. BRINZATO
M. N.º 12.478
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorios NORTHIA SACIFIA

1673

PROYECTO DE RÓTULO

Industria Argentina

Contenido: 1 ampolla x 2 ml

**FENITOÍNA NORTHIA
FENITOÍNA SÓDICA**

Código ATC: N03 AB

Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada ml de solución inyectable contiene

Fenitoína Sódica	50,0 mg
Alcohol Etilico	7,49 g%
Propilenglicol	0,4 ml
Hidróxido de Sodio	c.s.
Agua para inyectables c.s.p.	1,0 ml

Posología:

Ver prospecto interno.

Conservación

Conservar a temperatura entre 10°C y 25°C. Proteger del congelamiento.

"Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°

Fecha de vencimiento:

Partida N°

Serie N°

Director Técnico: Dr. José Dobrecky - Farmacéutico.

Elaborado en: Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A. - Madero 166 - Capital Federal

"Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños"
"Este medicamento no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Laboratorios Northia SACIFIA

Madero 135 - (C1408BRA)

Buenos Aires.

Argentina.


DR. JOSÉ DOBRECKY - FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

Laboratorios NORTHIA SACIFIA

Pág. 1

1673

N NORTHIA



PROYECTO DE PROSPECTO
Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FENITOÍNA NORTHIA
FENITOÍNA

Código ATC: N03 AB
Solución Inyectable

FÓRMULA:

Cada ml de solución inyectable contiene

Fenitoína Sódica	50,0 mg
Alcohol Etilico	0,1 ml *
Propilenglicol	0,4 ml
Hidróxido de Sodio	c.s.
Agua para inyectables c.s.p.	1,0 ml

* Contenido de alcohol etílico 8 g% P/V

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Parenteral:

Terapia adjunta del "Status Epilepticus" y profilaxis de crisis convulsivas neuroquirúrgicas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE ACCION:

La Fenitoína es una droga anticonvulsivante que se utiliza en el tratamiento de la epilepsia. El sitio de acción primaria parece ser la corteza motora donde es inhibida la propagación de la actividad convulsiva. Posiblemente al promover el flujo de Sodio desde las neuronas la Fenitoína tiende a estabilizar el umbral frente a la hiperexcitabilidad causada por la estimulación excesiva o cambios ambientales capaces reducir el gradiente de membrana del sodio. Esto incluye la reducción del potencial posttetánico en la sinapsis. La pérdida de la potenciación postsináptica previene las convulsiones del foco cortical desencadenante y que detonen áreas adyacentes. La Fenitoína reduce la máxima actividad de los centros del tronco encefálico responsables de la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas (gran mal).

FARMACOCINÉTICA:

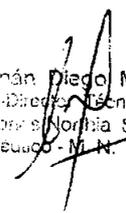
Estudios clínicos usando Fenitoína han demostrado una disponibilidad en plasma con una vida media de 14 hs con un rango de 7 a 29 horas, con concentraciones estables terapéuticas se ha documenta-

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIA LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

1


Dr. Hernán Diego Mellone
Vicedirector Técnico
Laboratorios Northia SACIFIA
Buenos Aires - M. N. 15.255

1673



NORTHIA



do al menos 7 a 10 días (5 a 7 vidas medias) luego de la iniciación de la terapia con dosis recomendadas de 300 mg/día. Cuando la determinación de los niveles séricos es necesaria, los mismos deberán obtenerse al menos 5 a 7 vidas medias luego del inicio del tratamiento, cambios de dosis o adición o sustracción de otras drogas al régimen; hasta el equilibrio o hasta que las concentraciones estables hayan sido documentadas. A través de las concentraciones se puede tener información acerca del rango de los niveles séricos efectivos y confirmar la tolerancia del paciente obteniéndolos antes de la siguiente dosis del paciente. Las concentraciones pico indican un umbral individual para emergencia de los efectos adversos relatados en la dosis y son obtenidos al mismo tiempo que las concentraciones pico esperadas. Para la Fenitoína las concentraciones pico ocurren 1 ½ hora a 3 horas después de la administración.

El control óptimo sin signos clínicos de toxicidad ocurre a menudo con niveles séricos entre los 10 y 20 mcg / ml, sin embargo algunos casos leves de epilepsia tónico clónica (gran mal) pueden ser controlados con niveles séricos más bajos de Fenitoína.

En la mayoría de los pacientes que mantiene dosificaciones fijas se documentaron niveles de Fenitoína estables. Esto puede ser un rango de variabilidad interpaciente en los niveles séricos de Fenitoína con dosis equivalentes. Pacientes con bajos niveles poco usuales pueden deberse a la tolerancia o hipermetabolismo de Fenitoína. Inusualmente altos niveles resultan de enfermedades hepáticas, deficiencia congénita enzimática, o interacción de drogas, las cuales resultan en interferencia metabólica. El paciente con grandes variaciones de Fenitoína en plasma que recibió dosis estándar representa un difícil problema clínico. La determinación de los niveles séricos en tales pacientes deberá ser particularmente cuidadosa. Como la Fenitoína se liga en alta proporción a las proteínas, los niveles de Fenitoína libres pueden estar alterados en pacientes en los cuales las características de ligadura proteica difieran de los normales.

La Fenitoína se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal y alcanza niveles plasmáticos estables 7 a 10 días después de haber iniciado el tratamiento.

Su vida media es de 22 horas, con un rango entre 7 y 42 horas.

Generalmente, el control óptimo de las convulsiones sin signos clínicos de toxicidad se alcanza con niveles plasmáticos de 10 a 20 mcg/ml, que pueden ser menores en casos leves de gran mal.

La mayor parte de la droga es excretada en la bilis como metabolitos inactivos, los cuales son reabsorbidos por el tracto intestinal y excretados en la orina. La excreción urinaria de la Fenitoína y sus metabolitos ocurre en parte por filtración glomerular pero es mucho más importante la secreción tubular. A causa de su hidroxilación hepática por un sistema enzimático el cual es saturable por niveles plasmáticos altos, los pequeños incrementos de la dosis pueden producir incrementos en la vida media y por lo tanto puede incrementar los niveles séricos cuando están por encima del rango.

En estas circunstancias, aumentos en la dosis superiores a un 10% pueden aumentar desproporcionadamente los niveles séricos e inducir toxicidad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

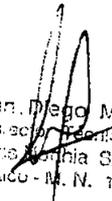
La dosificación óptima con la Fenitoína debe ser determinada en cada caso individual por el médico.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

2


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA


Dr. Horacio Diego Mellone
Co-Director Técnico
Laboratorios Northia SACIFIA
Farmacéutico - M. N. 15.255

167



NORTHIA



Las recomendaciones posológicas son generalmente variables y dependen de la patología y la condición clínica.

Guía para dosificación en Adultos

Estado Epiléptico: para adultos se recomienda una dosis máxima por vía endovenosa de 50 mg (1 ml) por minuto. Generalmente es suficiente una dosis de 150mg a 250mg (3 a 5 ml) para disminuir o atenuar el estado convulsivo, pudiendo administrarse una dosis subsiguiente de 100mg a 150mg (2 a 3 ml) 30 minutos más tarde, si fuere necesario.

Guía práctica de dosificación pediátrica

La dosis se determina de acuerdo al peso del paciente y disminuyendo proporcionalmente respecto de las indicaciones para un adulto medio de 70kg.

Niños de 10kg: 15mg a 30mg; niños de 20kg: 25mg a 60mg; niños de 30kg: 60mg a 85mg; niños de 40kg: 75mg a 120mg.

Puede ser calculada también en base a 250mg por metro cuadrado de superficie corporal.

Aunque la Fenitoína no posee prácticamente ninguna propiedad hipnótica o sedativa sobre el SNC se recomienda

Supervisar en aquellos pacientes tratados por estados convulsivos toda manifestación de anoxia, depresión respiratoria o trastornos circulatorios y particularmente en aquellos en los que se ha administrado previamente barbitúricos.

Control profiláctico de las convulsiones durante la Neurocirugía:

100mg a 200mg (2 a 4 ml) por vía endovenosa en la 4 horas antes de la intervención, pudiéndose continuar con la vía intramuscular durante el período que medie entre la intervención y el postoperatorio inmediato (24 horas). Cuando el paciente recobre la conciencia y pueda deglutir los alimentos, la terapia con Fenitoína podrá continuarse con formas farmacéuticas orales

Si por algún motivo no pudiera utilizar la vía endovenosa se puede utilizar la vía intramuscular.

Posologías especiales

Tanto en los niños como en los ancianos o en quienes sufren de insuficiencia hepática y renal, la posología deberá ser adaptada en forma individual.

Recomendaciones :

Como por la vía intramuscular la absorción del principio activo es variable se recomienda la **vía endovenosa**. Ya que con la misma se alcanza rápidamente la concentración plástica terapéutica.

Evitar la solución y la perfusión endovenosa dado el riesgo de cristalización y precipitación de la Fenitoína en caso de mezclarse con otras soluciones. A fin de evitar alguna lesión vascular debe evitarse una inyección o perfusión previa de solución fisiológica antes de la inyección de Fenitoína.

En caso de administración endovenosa tener siempre presente que no debe ser pasada la dosis de 50 mg

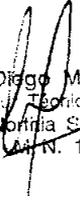
Por minuto en los adultos y de 1 mg/kg/minuto en los niños.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

3


Dr. Hernán Diego Mellone
Co-Director Técnico
Laboratorios Northia SACIFIA
Farmacéutico M.A.N. 18.265

1673

NORTHIA



Puede observarse una irritación o inflamación en el sitio de la inyección. La lesión en la piel puede ser desde una ligera irritación hasta una necrosis tisular por lo que la extravasación de la inyección de Fenitoína debe ser absolutamente evitada. Antes de su utilización controlar que la ampolla no presente precipitaciones, cambios en la Coloración o presencia de particulares, en ese caso se debe descartar la ampolla. Se requiere controlar al paciente con ECG. Y monitoreo de Presión Arterial. Su utilización debe ser efectuada en un ámbito que cuente con todos los elementos para la reanimación cardiopulmonar.

Dosis máximas y mínimas:

Adultos: 3mg a 4mg/kg/día.
Dosis de mantenimiento: 200mg a 500mg/día en una o varias tomas.
Niños: dosis inicial: 5mg/kg/día con un máximo de 300mg/día.
Dosis de mantenimiento: 4mg a 8mg/kg/día.
Neonatos: dosis según niveles séricos.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad conocida a la Fenitoína o a otras Hidantoínas. Bradicardia sinusal. Síndrome de Stokes Adams y bloqueo sinusal.

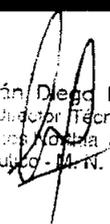
ADVERTENCIAS:

El retiro precipitado de la Fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el status epilepticus. Cuando, a juicio del clínico, la necesidad de la reducción de la dosificación, la discontinuación, o la sustitución por medicación antiepiléptica alternativa se presenta, esto se debe hacer gradualmente. Sin embargo, ante el acontecimiento de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, la sustitución rápida por la terapia alternativa puede ser necesaria. En este caso, la terapia alternativa debe ser una droga antiepiléptica que no pertenezca a la clase de hidantoínas. Hay un número de informes que sugieren una relación entre la Fenitoína y el desarrollo de linfadenopatías (local o generalizadas) incluyendo hiperplasia de ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma, y la enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido relación causa efecto, la ocurrencia de la linfadenopatía indica la necesidad de distinguir tal condición de otros tipos de patología de los ganglios linfáticos. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas que remedan la enfermedad del suero: fiebre, rash y compromiso hepático. En todos los casos de linfadenopatía, se indica la observación por un periodo extenso y todos los esfuerzos se deberán hacer para alcanzar el control de las convulsiones usando drogas antiepilépticas alternativas. Producto del alcoholismo agudo puede aumentar los niveles séricos de Fenitoína mientras que el alcoholismo crónico puede disminuir los niveles séricos. En vista de informes aislados que asocian la Fenitoína a la exacerbación de la Porfiria, la precaución debe ser tenida al usar esta medicación en los pacientes que sufren de esta enfermedad. La ingesta aguda de alcohol, puede incrementar los niveles séricos de Fenitoína mientras que el consumo crónico de alcohol puede reducirlos.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA


Dr. Martín Diego Mellone
Coordinador Técnico
Laboratorios Northia SACIFIA
Farmacéutico - M.N. 15.255

1673

A la vista de reportes aislados en los cuales se asoció a la Fenitoína con exacerbación de la Porfiria, deberá tenerse especial cuidado con los pacientes que necesiten la mediación y sufran de esta enfermedad.

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

PRECAUCIONES:

General:

La Fenitoína deberá utilizarse con prudencia en los casos de hipotensión severa (Presión sistólica inferior a 90 mm de Hg), Insuficiencia cardiaca manifiesta, Insuficiencia pulmonar, bradicardia sinusa (menos de 50 latidos por minuto) bloqueo sinuauricular, bloqueo auriculoventricular de 1er. grado, Fibrilación y aleteo auricular.

Debe adecuarse los controles en pacientes que comienzan el tratamiento o que se les administran dosis elevadas del fármaco o que simultáneamente reciben tratamiento con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. Esta advertencia es mayor en el caso que el paciente deba manejar vehículos o maquinarias.

El Hígado es el principal sitio de biotransformación de la Fenitoína; los pacientes con la función hepática deteriorada, los pacientes mayores, o los que tiene una enfermedad grave pueden dar muestras tempranas de la toxicidad.

Un porcentaje pequeño de los individuos que se han tratado con Fenitoína han demostrado metabolizar la droga lentamente. El metabolismo lento puede ser debido a la disponibilidad de la enzima y a la carencia limitada de la inducción; parece ser determinado genéticamente.

La Fenitoína debe ser discontinuada si aparece una erupción de piel (véase advertencias en relación con la discontinuación de la droga). Si la erupción es exfoliativa, purpúrica, o bullosa; si se sospecha del lupus eritematoso, el síndrome de Stevens-Johnson, o la necrólisis epidérmica tóxica, el uso de esta droga no debe ser restablecido y la terapia alternativa debe ser considerada. (Véase **reacciones adversas**) Si la erupción es de un tipo más suave (como sarampión - como escarlatina), la terapia puede ser restablecida después de que haya desaparecido la erupción totalmente. Si la erupción se repite sobre la reinstitución de la terapia, la medicación con Fenitoína está contraindicada.

La Fenitoína y otras hidantoínas están contraindicadas en los pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la Fenitoína. Además, la precaución debe ser tomada si usa estructural similar (ej. Los barbitúricos, las succinimidas, los oxazolidinedionas y otros compuestos relacionados) en estos mismos pacientes.

Se ha reportado Hiperglucemia, resultando de los efectos inhibitorios de la droga sobre la liberación de la insulina. La Fenitoína puede también levantar el nivel de la glucosa del suero en pacientes diabéticos.

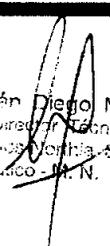
Pruebas de Laboratorio

Las determinaciones del nivel sérico de Fenitoína pueden ser necesarias para alcanzar ajustes óptimos de la dosificación.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


 PATRICIO LECUONA
 APODERADO
 Laboratorios Northia SACIFIA


 Dr. Hernán Diego Mellone
 Responsable Técnico
 Laboratorios Northia SACIFIA
 Tel: Buenos Aires - Tel. N. 15.255

1673

 **NORTHIA**



Interacciones De la droga con las pruebas de laboratorio

La Fenitoína puede causar niveles disminuidos en suero de la Proteína ligadora de Yodo (PBI). Puede también producir valores más bajos de los normales para las pruebas de la dexametasona o de la metirapone. La Fenitoína puede causar niveles crecientes en suero de la glucosa, de la fosfatasa alcalina, y de la gama- glutamil transpeptidasa (GGT).

Carcinogénesis

Véase Advertencias en sección para la información sobre carcinogénesis.

Uso en embarazo

Un número de informes sugieren una asociación entre el uso de drogas antiepilépticas de las mujeres con epilepsia y una incidencia más alta de los defectos del nacimiento en los niños nacidos de estas mujeres. Los datos son más extensos con respecto a Fenitoína y a Fenobarbital, pero éstas son también las drogas antiepilépticas lo más comúnmente posible prescritas; los informes menos sistemáticos o anecdóticos sugieren una asociación similar posible con el uso de todas las drogas antiepilépticas sabidas.

Los informes que sugieren una incidencia más alta de los defectos del nacimiento en los niños de mujeres epilépticas droga-tratadas no se pueden contemplar como adecuados para definir una relación causa efecto. Hay problemas metodológicos intrínsecos en la obtención de datos adecuados sobre teratogenicidad de la droga en seres humanos: los factores genéticos o la condición epiléptica en sí misma, pueden ser más importantes que cual droga terapéutica conduce a defectos del nacimiento. La gran mayoría de madres con la medicación antiepiléptica da a luz niños normales. Es importante observar que las drogas antiepilépticas no se deben discontinuar en los pacientes en quienes la droga se administra para prevenir convulsiones importantes, debido a la posibilidad fuerte de precipitar status epilepticus con hipoxia y amenaza acompañante para la vida. En casos individuales donde la severidad y la frecuencia del desorden convulsivo es tal que el retiro de la medicación no plantea una amenaza seria al paciente, la discontinuación de la droga se puede considerar antes y durante el embarazo, aunque no puede ser dicho con ninguna confianza que incluso las convulsiones de menor importancia no plantean un cierto peligro al embrión o al feto en que se convierte. El médico que prescribe deberá pesar estas consideraciones al tratar o en el asesoramiento a mujeres epilépticas acerca de su potencial maternidad.

Además de los informes de la incidencia creciente de malformaciones congénitas, tales como hendidura palatina y malformaciones del corazón, en niños de las mujeres que recibían Fenitoína y otras drogas antiepilépticas, ha habido más recientemente informes de un síndrome fetal por hidantoínas. Esto consiste en deficiencia prenatal del crecimiento, microcefalia y deficiencia mental en los niños de madres que han recibido el Fenitoína, barbitúricos, alcohol, o trimetadiona. Sin embargo, estas características todas se correlacionan y se asocian con frecuencia al retraso intrauterino del crecimiento de otras causas.

Ha habido informes aislados de tumores malignos, incluyendo neuroblastoma, en los niños que las madres recibieron Fenitoína durante embarazo.

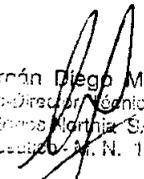
Un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo ocurre en una parte elevada de pacientes, debido a la absorción alterada de Fenitoína o el metabolismo. La determinación periódica

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

6


Dr. Hernán Diego Mellone
Co-Director Técnico
Laboratorios Northia SACIFIA
Tel: (54-11) 4016-4200



de los niveles séricos de Fenitoína es particularmente valiosa en el manejo de una paciente epiléptica embarazada como guía de ajuste apropiado de la dosificación. Sin embargo, la restauración postparto de la dosificación original será indicada probablemente.

Los defectos neonatales de la coagulación se han divulgado en el plazo de las primeras 24 horas en los bebés de madres epilépticas que recibían Fenobarbital y/o el Fenitoína. La vitamina K se ha demostrado se usa para prevenir o para corregir este defecto y se ha recomendado para ser dada a la madre antes del parto y al recién nacido después del nacimiento.

Lactancia

No debe utilizarse, en caso necesario el médico suspenderá la lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Existen una cantidad importante de drogas que aumentan o disminuyen las concentraciones séricas de Fenitoína. La determinación de los niveles séricos de Fenitoína pueden ser de gran utilidad en caso de sospecharse interacciones medicamentosas.

Las interacciones con drogas más comunes son las siguientes:

1) ***Drogas que pueden incrementar los niveles séricos de Fenitoína:***

Ingesta aguda de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepoxido, diazepam, dicumarólicos, disulfiram, estrógenos, bloqueantes H₂, Halotano, isoniacida, metilfenidato, fenotiazinas, fenilbutazona, Salicilatos, succinamidas, sulfonamidas, tolbutamida y trazodona.

2) ***Drogas que pueden disminuir los niveles séricos de Fenitoína:***

Carbamazepina, abuso crónico de alcohol, reserpina, sucralfato, clorhidrato de molindona que contenga iones de Calcio los cuales interfieren con la absorción de Fenitoína.

Los tiempos de ingestión y preparaciones antiácidas que contienen calcio deberán ser normatizados sobre todo en pacientes que tengan bajos niveles séricos de Fenitoína para prevenir problemas de absorción.

3) ***Drogas las cuales pueden disminuir o aumentar los niveles séricos de Fenitoína:***

Fenobarbital, valproato y ácido valpróico. Cabe consignar que los efectos de la Fenitoína sobre los tres principios activos precedentes son imprevisibles.

4) ***Drogas en situaciones especiales :***

Antidepresivos tricíclicos: Pueden precipitar convulsiones en pacientes susceptibles pudiendo ser necesario ajustar la dosificación de Fenitoína

5) ***Drogas cuya eficacia es afectada por la Fenitoína:***

Corticosteroides, digitoxina, anticoagulantes dicumarínicos, doxiciclina, estrógenos, Furosemida, anti-conceptivos orales.

Quinidina, rifampicina, teofilina y Vitamina D.

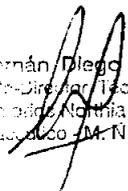
REACCIONES ADVERSAS:

Sistema Nervioso Central: Las manifestaciones más comunes encontradas en la terapia con Fenitoína referidas a este sistema son usualmente relatadas con la dosificación. Estas incluyen Nistagmus, tras-

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA


Dr. Hernán Diego Mellone
Co-Director Técnico
Laboratorios Northia SACIFIA
Farmacéutico - M.N. 15.255



torno del habla, coordinación disminuida, ataxia y confusión mental. Mareos, insomnio, excitación nerviosa, contracturas musculares y dolores de cabeza han sido también observados. Han sido también raramente reportados disquinesias, incluido corea, distonía, temblor y asterixis inducido por Fenitoína similar a aquellos inducidos por Fenotiacina y otras drogas neurolépticas. Una polineuropatía predominantemente periférica y sensorial ha sido observada en los pacientes que están recibiendo terapia con Fenitoína a largo plazo.

Aparato Gastrointestinal: Náusea, vómito, constipación, hepatitis tóxica y daño hepático.

Piel: Manifestaciones dermatológicas a veces acompañadas de fiebre que incluyen rashes escarlatiformes o morbiliformes. Un Rash morbiliforme (tipo sarampión) es el más común; otro tipo de dermatitis se han visto más raramente. Otras formas más serias las cuales pueden ser fatales incluyen Dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.

Sistema Hematológico: Complicaciones hemopoyéticas, algunas fatales, han sido ocasionalmente reportadas en asociación con la administración de Fenitoína. Estas incluyen Trombocitopenia, Leucopenia, Granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea y anemia aplásica.

Cuando han ocurrido macrocitosis y anemia megaloblástica dichas condiciones usualmente responden a la terapia con Ácido Fólico. Han sido reportadas Linfadenopatía incluida hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudo linfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkins.

Tejido Conectivo: Deformación de las formas faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertriosis y enfermedad de Peyronie.

Aparato Cardiovascular: Depresión de la conducción auricular y ventricular, fibrilación ventricular, flebitis. Periarteritis nodosa. Severas complicaciones más común en ancianos o pacientes graves.

Sistema Inmunológico: Síndrome de hipersensitividad (el cual puede incluir, pero no se limita, a síntomas tales como, artralgias, eosinofilia, fiebre, disfunción hepática, linfadenopatía o rash (anormalidades en las inmunoglobulinas) lupus eritematoso sistémico. Periarteritis nodosa.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Las manifestaciones iniciales son nistagmus, ataxia y disartría. Otras manifestaciones son temblor hiperreflexia, letargia, enlentecimiento del habla, náuseas y vómitos. El paciente puede llegar a coma e hipotensión. La muerte se debe a depresión respiratoria y circulatoria. La dosis letal en adultos se estima en 2 a 5 g. Las concentraciones plasmáticas ofrecen amplias variaciones individuales. El nistagmus usualmente aparece con más de 20 mcg/ml, la ataxia con 30 mcg/ml, la disartría y letargia con 40 mcg/ml, pero se han encontrado concentraciones de 50 mcg/ml sin signos de toxicidad. Se han producido ingestas de 25 veces la dosis terapéutica, con concentraciones plasmáticas superiores a 100 mcg/ml, con recuperación completa.

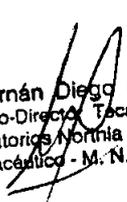
Tratamiento orientativo inicial de la Sobredosificación:

Luego de una cuidadosa evolución clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta y de la dosis recibida y descartando las contraindicaciones de ciertos procedimientos, el

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975


PATRICIA LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA


Dr. Hernán Diego Mellone
Co-Director Técnico
Laboratorios Northia SACIFIA
Farmacéutico - M. N. 15.255

profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: si la administración fue oral, emesis provocada o lavada gástrico, carbón activado seguido por purgante salino 45 a 60 minutos después. Monitoreo cardíaco. Mantener las funciones vitales.

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

Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología"	☎	(011) - 4658-7777
		(011) - 4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez	☎	(011) - 4962-6666
		(011) - 4962-2247

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura entre 10°C y 25°C.
Proteger del Congelamiento.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 25, 50 y 100 ampollas x 2 ml, siendo las tres últimas para Uso Exclusivo de Hospitales.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud "

Certificado N°

Fecha de Vencimiento:

Fecha de Revisión:/...../.....

Elaborado en:

Laboratorios NORTHIA SACIFIA - Madero 166 - Capital Federal

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
"ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA".**

Director Técnico: Dra. Mónica Patricia Butti – Bioquímica Farmacéutica

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A

☒ Madero 135/66 - (C1408BRB)

Capital Federal

Buenos Aires.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.

Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975