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

DISPOSICIÓN N° 3328

BUENOS AIRES, 26 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013676-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS MILET FRANKLIN S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto FENIGRAMON / FENITOINA SÓDICA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 100 mg, autorizado por el Certificado N° 40.438.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 141 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

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

DISPOSICIÓN Nº 3328

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 79, 96 y 113, prospectos de fojas e información para el paciente de fojas 80 a 95, 97 a 112 y 114 a 129, desglosando de fojas 79 y 80 a 95, para la Especialidad Medicinal denominada FENIGRAMON / FENITOINA SÓDICA, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 100 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS MILET FRANKLIN S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.438 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-013676-13-5

DISPOSICIÓN Nº 3328

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

3328

A.N.M.A.T. FOLIO 39 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

Industria Argentina **Venta Bajo Receta**

FENIGRAMON
FENITOINA SÓDICA

CAPSULAS

Contenido: 60 cápsulas

FORMULA: Cada cápsula contiene:

Fenitoína sódica.....100 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Acido silícico coloidal, Croscarmelosa sódica, Copovidona, Lauril sulfato de sodio, Estearato de Magnesio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

Elaborado en Santa Rosa 3775 – B1644BVF – Victoria – Provincia de Buenos Aires.

Línea de atención al consumidor: 0 - 8 0 0 - 4 7 2 6 6 6

Laboratorios Millet Franklin S.A.
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Provincia de Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 40.438

Directora Técnica: Julia García Buhlman. Farmacéutica.

Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

No consumir el producto luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier duda consulte con su médico.

N° Lote:
Vencimiento:

Nota: este mismo proyecto de rótulo se utilizará para el envase conteniendo 20, 40, 100, 500 y 1000 cápsulas

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

3328 ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina **Venta Bajo Receta**

FENIGRAMON
FENITOINA SÓDICA

CAPSULAS

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula contiene:

Fenitoína sódica.....100 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 48,060 mg, Acido silícico coloidal 0,340 mg, Croscarmelosa sódica 8,00 mg, Copovidona 13,600 mg, Lauril sulfato de sodio 1,500 mg, Estearato de Magnesio 0,300 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antiepiléptico - Anticonvulsivante. Código ATC: N03AB02

INDICACIONES:

Fenigramón cápsulas, está indicado, por vía oral, para el control de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (Gran mal) y las convulsiones parciales complejas (Psicomotoras, del lóbulo temporal), y en la prevención y el tratamiento de convulsiones ocurridas durante o después de una neurocirugía.

ACCION FARMACOLOGICA:

La fenitoína es una droga anticonvulsivante que se utiliza en el tratamiento de la epilepsia. El principal sitio de acción es el área motora, donde inhibe la propagación de la crisis, posiblemente por promover la salida de sodio de las neuronas.

La fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad provocada por la estimulación repetida o por cambios en el medio que alteran el gradiente de sodio de la membrana. Esto incluye la reducción de la potenciación postetánica a nivel sináptico. La pérdida de la potenciación postetánica evita que los focos de crisis cortical disparen otras descargas en las áreas corticales adyacentes. La fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tronco del encéfalo, responsable de la fase tónica de las crisis tónico-clónicas generalizadas.

FARMACOCINETICA:

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

3328

La fenitoína es un ácido débil con limitada hidrosolubilidad, aún en el intestino. El compuesto tiene una absorción lenta, completa y algo variable luego de su administración oral.

Fenigramón cápsulas, se caracteriza por una velocidad de absorción lenta y sostenida, la concentración máxima o pico plasmático ocurre entre las 4 y 12 horas.

La vida media plasmática promedio de la fenitoína en el hombre es de 22 horas, con un rango que varía entre 7 a 42 horas. Con las dosis recomendadas de 300 mg/día los niveles terapéuticos estacionarios se alcanzan 7 a 10 días después del inicio del tratamiento.

La fenitoína se distribuye rápidamente en todos los tejidos, tiene un volumen de distribución aparente de 0.6 l/Kg y está muy unida a las proteínas plasmáticas (90%), especialmente a la albúmina. Los niveles de fenitoína libre pueden verse alterados en pacientes cuyas características de unión a las proteínas difieren de las normales.

La fenitoína se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en la saliva, en el semen, la bilis y la leche materna. La concentración de fenitoína en el LCR, cerebro y saliva se aproxima al nivel de fenitoína libre en el plasma.

La fenitoína se biotransforma en el hígado. La vía principal consiste en la 4-hidroxilación, que corresponde al 80% de todos los metabolitos.

El CYP2C9 juega el papel más importante en el metabolismo de la fenitoína, es aproximadamente un 90% del clearance intrínseco neto, mientras que el CYP2C19 tiene una participación menor en este proceso, 10% del clearance intrínseco neto. Esta contribución relativa del CYP2C19 al metabolismo de la fenitoína puede, sin embargo, aumentar en presencia de concentraciones más altas de fenitoína.

Debido a que el sistema de citocromos hepáticos involucrados en la hidroxilación de la fenitoína se satura con altas concentraciones séricas de fenitoína, pequeños incrementos en las dosis de fenitoína pueden aumentar su vida media y producir importantes aumentos en los niveles séricos, cuando éstos se hallan en el límite terapéutico más alto o por encima del mismo. El nivel sérico en el estado estacionario puede aumentar desproporcionadamente por un aumento de la dosificación del 10% o más, provocando intoxicación.

Se ha observado que el clearance de fenitoína se ve afectado por los inhibidores del CYP2C9, tales como fenilbutazona y sulfafenazol. También se ha observado que el clearance se altera en pacientes a quienes se les administran inhibidores del CYP2C19, como la ticlopidina.

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

3328

La mayor parte de la fenitoína se excreta en la bilis como metabolitos inactivos que luego son reabsorbidos en el tubo digestivo y eliminados en la orina por medio de la filtración glomerular, aunque la forma más importante de eliminación renal es la secreción tubular. Menos del 5% de la fenitoína se excreta como el compuesto original.

En la mayoría de los pacientes con dosificación fija se logra llegar a niveles séricos estables de fenitoína, aunque entre los pacientes con dosis equivalentes puede existir una amplia variación de sus niveles séricos. Por lo general, los pacientes que tienen niveles séricos inusualmente bajos son los que no cumplen con el tratamiento o son hipermetabolizadores de fenitoína.

Los niveles infrecuentemente altos son consecuencia de hepatopatías, deficiencia enzimática congénita o interacciones medicamentosas que dan como resultado una interferencia metabólica. Los pacientes que presentan amplias variaciones en los niveles séricos de fenitoína, a pesar de las dosis estándar, las determinaciones del nivel sérico de fenitoína pueden ser de gran utilidad.

Cuando la determinación del nivel sérico de fenitoína resulta necesario, se deberán obtener las muestras por lo menos 7 a 10 días después del inicio del tratamiento, o después de un cambio de la dosis, o después del agregado o eliminación de alguna otra droga en su régimen de dosificación. Para que la determinación sea el reflejo del nuevo estado estacionario, los niveles plasmáticos en el valle, determinados antes de la nueva programación de la dosis, brindan la información sobre si está en el rango terapéutico y confirman el cumplimiento del paciente.

Los niveles en el pico, obtenidos en el momento en que se espera la concentración máxima, indican el umbral de cada persona para la aparición de efectos colaterales relacionados con la dosificación.

El control óptimo de las convulsiones sin signos clínicos de toxicidad ocurre con concentraciones entre 10-20 mcg/ml, sin embargo, algunos casos de epilepsia tónico-clónicas leves pueden ser controlados con niveles séricos menores.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Fenigramon debe ser administrado en las dosis indicadas por el médico tratante. La dosificación deberá ser individualizada para proporcionar el máximo beneficio terapéutico.

En algunos casos se deberá realizar la determinación del nivel sérico de la droga para poder realizar los ajustes óptimos en la dosificación, los niveles séricos clínicamente efectivos oscilan entre 10 y 20 mcg/ml.

Con las dosis recomendadas, se necesita de un período de 7 a 10 días para lograr los niveles terapéuticos séricos estacionarios, por lo cual, los cambios en la

LAB. MULLER FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

3328

dosificación (aumento o disminución) no deberán realizarse a intervalos menores de siete a diez días.

Adultos:

Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con 100 mg. (1 cápsula de Fenigramón) cada 8 horas, por vía oral, y luego efectuar ajustes individuales según la respuesta. En la mayoría de los adultos, la epilepsia podrá controlarse con una dosis de 100 mg., 3 ó 4 veces por día, aunque la dosis puede incrementarse hasta 600 mg/día si fuese necesario. Una vez alcanzada la dosis óptima, si se desea puede administrarse la dosis diaria total en una sola toma al día.

En pacientes internados en centros donde puedan realizarse determinaciones de los niveles séricos de Fenitoína, cuando sea necesario alcanzar rápidamente un nivel sérico estable y no pueda emplearse la vía intravenosa, es posible administrar una dosis de carga por vía oral de 1 g., dividida en 3 tomas de 400 mg., 300 mg. y 300 mg., respectivamente, administradas con 2 horas de diferencia entre cada una. A las 24 horas de la última toma se iniciarán las tomas de mantenimiento, con frecuentes determinaciones de la concentraciones séricas. Este esquema no debe emplearse en pacientes con disfunciones hepáticas o renales. Si la dosis no puede dividirse en forma equivalente, la dosis mayor deberá suministrarse antes de irse a dormir.

Si por alguna razón, fuese necesario cambiar Fenigramon por otra formulación o viceversa, será necesario controlar los niveles plasmáticos de fenitoína antes y luego del reemplazo y estar atento a cualquier síntoma de toxicidad o falla terapéutica.

DOSIFICACIONES ESPECIALES

Niños:

La dosis inicial es de 5 mg./Kg./día, en dos o tres tomas, a intervalos regulares, con la subsiguiente dosificación individualizada, hasta un máximo de 300 mg diarios. La dosis diaria de mantenimiento recomendada es, generalmente, de 4 a 8 mg/kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes pueden necesitar la dosis mínima para adultos (300 mg/día). Si la dosis no puede dividirse en forma equivalente, la dosis mayor deberá suministrarse por la noche, antes de irse a dormir.

Ancianos:

Los ancianos pueden ser más susceptibles a la medicación por lo que se aconseja emplear dosis iniciales menores. Los incrementos de la dosis deben ser graduales

CONTRAINDICACIONES:

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL
3328
A.N.M.A.T. FOLIO 84 MESA DE ENTRADAS

La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína, a otras hidantoínas o a cualquier componente de la fórmula.

ADVERTENCIAS:

Se ha realizado una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con once diferentes drogas antiepilépticas (DAEs). Estos estudios, además de su eficacia, evaluaron la aparición de alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes randomizados y asignados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes asignados al grupo placebo.

Las indicaciones para los cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida y, si bien el número de casos de suicidio dentro de estos estudios fue muy pequeño para permitir sacar conclusiones definitivas, los pacientes, sus allegados y familiares deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe estar alerta ante el empeoramiento o la aparición de dichas ideas y comportamientos.

La fenitoína no debe interrumpirse en forma abrupta, debido a la posibilidad de aumento en la frecuencia de las crisis, incluyendo el estado epiléptico. Cuando, se requiera una reducción de la dosis, interrupción o sustitución de la fenitoína por otro anticonvulsivante alternativo, se deberá suspender la fenitoína en forma gradual. Sin embargo, si se produce una reacción alérgica o de hipersensibilidad, puede resultar necesaria la sustitución rápida y un tratamiento alternativo. En este caso, debe utilizarse una droga anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Existen informes que sugieren la relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfoadenopatía (local o generalizada), que incluyen hiperplasia benigna de los nódulos linfáticos, seudolinfoma, linfoma, y enfermedad de Hodgkin.

A pesar de que no se ha establecido una relación causa-efecto, la aparición de linfoadenopatía indica la necesidad de diferenciar tal estado de otros tipos de patología de los nódulos linfáticos. La participación de los nódulos linfáticos puede producirse con o sin síntomas que se asemejen a la enfermedad sérica, por ejemplo: fiebre, sarpullido y compromiso hepático.

En todos los casos de linfoadenopatía se recomienda realizar el seguimiento durante un período prolongado y se tratará de controlar las crisis usando drogas anticonvulsivantes alternativas.

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

N.M.A.T. FOLIO DE ENTRADAS

La ingestión aguda de alcohol puede aumentar los niveles séricos de fenitoína mientras que el uso crónico del alcohol puede disminuirlos. Dado que existen informes aislados que asocian a la fenitoína con la exacerbación de la porfiria, se deberá tener precaución al utilizar este medicamento en pacientes con esa enfermedad.

PRECAUCIONES:

El hígado constituye el lugar principal de biotransformación de la fenitoína. Los pacientes con disfunción hepática, los ancianos y aquellos gravemente enfermos pueden presentar signos precoces de toxicidad.

Un porcentaje pequeño de las personas tratadas con fenitoína metabolizan la droga lentamente. El metabolismo lento puede deberse a una capacidad enzimática limitada y/o a la falta de inducción del metabolismo, que parece estar determinado genéticamente.

Si aparece exantema exfoliativo, purpúrico, o ampolloso, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, o si se sospecha una necrólisis epidérmica tóxica, se deberá interrumpir la utilización de la fenitoína y se deberá considerar el uso de un tratamiento alternativo.

Si el exantema es más leve (del tipo del sarampión o escarlatiniforme), el tratamiento podrá proseguir una vez que el exantema haya desaparecido. Si el exantema reaparece cuando se reinicia el tratamiento, la fenitoína deberá ser reemplazada.

La fenitoína y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad previamente. Se debe tener especial precaución si se utilizan compuestos de estructura similar en estos pacientes como, por ejemplo, barbituratos, succinimidas, oxazolidindionas y compuestos relacionados.

La fenitoína debe emplearse con precaución en pacientes diabéticos pues se ha informado la aparición de hiperglucemia como resultado de los efectos inhibitorios de la droga sobre la liberación de insulina.

Se ha asociado osteomalacia con el tratamiento con fenitoína y se considera que se debe a la interferencia de la fenitoína con el metabolismo de la Vitamina D.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debido a hipoglucemia u otras causas metabólicas ni es efectiva para las crisis de ausencia (petit mal). Si se presentan convulsiones mixtas tipo tónico-clónicas (gran mal) y crisis de ausencia (petit mal), hará falta un tratamiento combinado con otras drogas aptas para tratar ambos tipos de convulsiones.

Los niveles séricos de fenitoína sostenidos por encima del rango óptimo pueden producir estados de confusión conocidos como "delirio", "psicosis", o

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCIA BURLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

"encefalopatía", o disfunción cerebelosa raramente irreversible. Por lo tanto, ante el primer signo de toxicidad aguda, se recomienda determinar los niveles séricos de la droga. Si los niveles séricos son muy altos, deberá indicarse una reducción de la dosis, y si los síntomas persisten se recomienda interrumpir el tratamiento, reemplazándola por un tratamiento alternativo.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

Uso durante el embarazo:

Existen problemas metodológicos intrínsecos para la obtención de datos sobre la teratogenicidad de las drogas en seres humanos. Los factores genéticos y hasta la epilepsia misma pueden ser más importantes que el tratamiento con drogas para provocar defectos de nacimiento. La gran mayoría de madres que toman medicamentos anticonvulsivos dan a luz hijos normales.

Algunos informes sugieren una mayor incidencia de defectos de nacimiento en los niños nacidos de mujeres en tratamiento con esta droga, aunque no pueden considerarse suficientes para confirmar una relación causa y efecto.

Es importante destacar que las drogas anticonvulsivantes no deben interrumpirse en pacientes a quienes la droga se administra para evitar crisis importantes, debido a la alta posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo de vida. En casos aislados, en los que la gravedad y frecuencia de las crisis son tales que la interrupción del medicamento no significa una amenaza seria para la paciente, se puede considerar la interrupción de la droga antes del embarazo y durante el mismo, aunque no se puede afirmar con ninguna certeza que hasta las crisis más leves no puedan constituir algún riesgo para el embrión o para el feto en desarrollo. El médico tratante deberá ponderar estos factores para elegir el tratamiento y aconsejar a las mujeres epilépticas embarazadas y con maternidad potencial.

Además de los informes de la mayor incidencia de malformaciones congénitas, tales como labio leporino, fisura palatina y malformaciones cardíacas en hijos de mujeres que ingerían fenitoína y otras drogas anticonvulsivantes, existen informes más recientes de un síndrome de hidantoína fetal que consiste en una deficiencia del crecimiento prenatal, microcefalia y deficiencia mental en hijos de madres que han ingerido fenitoína, barbitúricos, alcohol, o trimetadiona. Sin embargo, estas características están relacionadas entre sí y se asocian con frecuencia al retardo de crecimiento intrauterino debido a otras causas.

Existen informes aislados de neoplasias malignas, que incluyen el neuroblastoma, en niños cuyas madres habían recibido fenitoína durante el embarazo.

En bebés nacidos de madres epilépticas tratadas con fenobarbital y/o fenitoína, se han informado defectos en la coagulación neonatal dentro de las primeras 24

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCIA BUHLMAN
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

3328 ORIGINAL
N.M.A.T. FOLIO 83 DE ENTRADAS

horas. La vitamina K puede evitar o corregir este defecto, administrándosela a la madre antes del parto y al bebé después del nacimiento.

Durante el embarazo, en una alta proporción de pacientes, se produce un aumento en la frecuencia de las crisis debido a alteraciones en la absorción o al metabolismo de la fenitoína. Las determinaciones periódicas de los niveles séricos de fenitoína son particularmente valiosas para el manejo de una paciente epiléptica embarazada, como guía hacia un adecuado ajuste de la dosificación. Después del parto, probablemente, se deba indicar la restauración de la dosificación original.

Uso durante la lactancia: No se recomienda que las madres que toman fenitoína amamanten a sus niños, debido a que la fenitoína se secreta, en bajas concentraciones, en la leche materna. La concentración de fenitoína en la leche materna es aproximadamente un tercio de la concentración plasmática materna correspondiente.

ANCIANOS O PACIENTES CON ENFERMEDADES DEBILITANTES

La fenitoina debe emplearse con precaución en los ancianos dado que pueden ser más susceptibles a la medicación, se aconseja emplear dosis iniciales menores. Los incrementos de la dosis deben ser graduales.

EFECTOS SOBRE LA CONDUCCIÓN Y EL USO DE MÁQUINAS:

Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan vehículos ni que utilicen maquinaria potencialmente peligrosa, hasta que se sepa que si esta droga no afecta su capacidad para involucrarse en estas actividades.

INTERACCIONES:

Hay varias drogas que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína o que la fenitoína podría alterar. Las determinaciones de concentraciones de fenitoína sérica son de gran ayuda cuando se sospechan interacciones medicamentosas.

Las interacciones más comunes se enumeran a continuación:

- **Drogas que pueden aumentar potencialmente los niveles séricos de fenitoína:** ingestión aguda de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepoxido, diazepam, dicumarol, disulfiram, estrógenos, antagonistas H2, halotano, isoniazida, metilfenildato, fenotiazidas, fenilbutazona, salicilatos, succinimidas, sulfonamidas, tolbutamida, trazodona. Varias drogas pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína, ya sea por la disminución de su índice de metabolismo por los sistemas enzimáticos hepáticos CYP450 y 2C19 (p.ej. dicumarol, disulfiram, omeprazol, ticlopidina), o por competir por los sitios de unión a las proteínas (p.ej.

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

salicilatos, sulfisoxazol, tolbutamida), o por una combinación de ambos procesos (p.ej. fenilbutazona, valproato sódico).

- **Drogas que pueden disminuir potencialmente los niveles séricos de fenitoína:** carbamazepina, uso crónico de alcohol, reserpina y sulfacrato. También, las formulaciones farmacéuticas que contienen iones calcio como molindona y algunos antiácidos pueden interferir con la absorción de fenitoína.

- **Drogas que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína:** carbamazepina, fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico. El efecto de la fenitoína sobre los niveles séricos de las drogas precedentes es impredecible.

- **Drogas que ven alterada su eficacia por la fenitoína:** corticoides, anticoagulantes cumarinicos, digitoxina, doxyciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, quinidina, rifampicina, teofilina y vitamina D.

- **Interacciones de la droga con alimentación enteral / preparados nutricionales:** En los pacientes que reciben preparados para alimentación enteral y/o suplementos nutricionales se han observado niveles plasmáticos de fenitoína menores a los esperados. Por lo tanto, se sugiere no administrar fenitoína en forma concomitante con las preparaciones de alimentación enteral y, en estos pacientes, podría ser necesario un control más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

- **Interacciones entre la droga y los análisis de laboratorio:** La fenitoína puede producir disminución en los niveles séricos del iodo unido a las proteínas. También, puede producir una disminución de los valores normales en las pruebas de la dexametasona o metirapona. La fenitoína puede incrementar los niveles séricos de glucosa, de fosfatasa alcalina, y de gama glutamil transpeptidasa (GGT). La fenitoína también puede afectar los determinaciones del metabolismo del calcio sanguíneo y del azúcar en sangre.

A pesar de que no constituye una interacción, los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar las convulsiones en pacientes susceptibles, por lo tanto la dosificación de fenitoína puede necesitar un ajuste.

<u>REACCIONES ADVERSAS:</u>

Sistema nervioso central:

Las manifestaciones más comunes se refieren a este sistema y por lo general, están relacionadas con la dosis. Éstas incluyen nistagmo, ataxia, dicción arrastrada, disminución de la coordinación y confusión mental. También se han

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCIA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

3328

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

observado mareos, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, cefaleas, parestesia y somnolencia. Se han informado casos aislados de disquinesias que incluyen corea, distonía, temblor y asterixis, similar a las inducidas por la fenotiazina y otras droga neurolépticas. Se ha observado disgeusia y polineuropatía periférica predominantemente sensorial en pacientes que recibían tratamiento prolongado con fenitoína.

Aparato gastrointestinal:

Pueden presentarse náuseas, vómitos, constipación y se han informado casos de la hepatotoxicidad aguda que se han recuperado rapidaente y otros casos que han tenido desenlaces fatales. En estos pacientes la fenitoína debe interrumpirse inmediatamente y no volver a administrarse. Estos incidentes se han asociado con un síndrome de hipersensibilidad que se presenta con fiebre, erupciones cutáneas y linfadenopatía, y se producen, por lo general, dentro de los dos primeros meses de tratamiento.

Piel y tejido conectivo:

Manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas por fiebre, que incluyeron exantemas escarlatiniformes o morbiliformes. El exantema morbiliforme es el más común; es más raro ver otros tipos de dermatitis. Otras formas más graves que hasta pueden ser fatales incluyeron dermatitis ampollosa, exfoliativa, o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

También se ha observado aspereza de los rasgos faciales, dilatación de los labios, hiperplasia gingival, hipertricosis y enfermedad de Peyronie.

Hematológicas

Se han informado complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, que incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. También se informó de macrocitosis y anemia megaloblástica que responden a la terapia con ácido fólico, linfadenopatía, incluyendo hiperplasia benigna de nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Cardiovasculares:

Depresión de la conducción auricular y ventricular, fibrilación ventricular.

Sistema inmunológico:

Síndrome de hipersensibilidad (que puede incluir síntomas como artralgia, eosinofilia, fiebre, disfunción hepática, linfoadenopatías o rash), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías de las inmunoglobulinas. Se han descripto reacciones anafilácticas y anafilaxis.

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

Otras manifestaciones comunes son:

Artralgias, exantema, ictericia, hepatomegalia, niveles elevados de transaminasas séricas, leucocitosis y eosinofilia. Varios informes han sugerido un aumento en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en pacientes de raza negra, que incluyen exantema y hepatotoxicidad.

SOBREDOSIFICACION

La dosis letal de fenitoína en adultos se estima en 2 a 5 gramos, no se conoce la dosis letal en niños. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, sopor, letargo, dicción arrastrada, visión borrosa, náuseas y vómitos. El paciente puede ponerse comatoso e hipotenso. La muerte se produce por depresión respiratoria o circulatoria.

Existen diferencias notables entre los individuos con respecto a los niveles séricos de fenitoína en los que puede producirse la toxicidad. El nistagmo aparece, por lo general con 20 mcg/ml y la ataxia con 30 mcg/ml.

La disartria y el letargo se producen cuando las concentraciones séricas son > 40 mcg/ml, aunque se han informado pacientes con concentraciones de hasta 50 mcg/m sin evidencia de toxicidad.

La ingestión de una dosis 25 veces mayor que la dosis terapéutica, con una concentración sérica por encima de 100 mcg/ml, ha tenido recuperación total.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación.

El tratamiento no es específico, dado que no existe antídoto conocido. Se deberá observar el funcionamiento adecuado de los sistemas respiratorio y circulatorio, y se deberán tomar medidas apropiadas de apoyo. Se puede considerar la hemodiálisis debido a que la fenitoína no está completamente ligada a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado exanguinotransfusión total para el tratamiento de la intoxicación grave en pacientes pediátricos.

En casos de sobredosis agudas se deberá tener en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

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

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777

HOSPITAL DE PEDIATRIA R. GUTIERREZ: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247.

LAB. ARLEY FRANKLIN S.A.
JULIA GARCIA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 91 MESA DE ENTRADAS

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C).

PRESENTACIONES: Envases con 20, 40, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas, siendo las dos últimas para uso exclusivo hospitalario.

Elaboración de granel, acondicionamiento primario y acondicionamiento secundario: Intendente Amaro Ávalos 4208 – B1605ECT - Munro – Provincia de Buenos Aires
Llenado de cápsulas: Santa Rosa 3775 – B1644BVF – Victoria – Provincia de Buenos Aires.

Laboratorios Millet Franklin S.A.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Provincia de Buenos Aires.

Directora Técnica: Julia Garcia Buhlman - Farmacéutica.

"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD"

CERTIFICADO Nº: 40.438

Mantener este y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por su médico, sin consultarlo.

No consumir el producto luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier duda consulte con su médico.

Línea de atención al profesional: 0 - 8 0 0 - 4 7 2 6 6 6

FECHA DE LA ULTIMA REVISION:...../...../.....

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.F. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS

3328

Prospecto: INFORMACION PARA EL PACIENTE:
FENIGRAMON
FENITOINA SÓDICA
CAPSULAS
Vía oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual y no se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarle.

¿Qué es FENIGRAMON y para qué se utiliza este este medicamento?

FENIGRAMON es una droga anticonvulsivante.
FENIGRAMON se usa para prevenir y tratar determinadas crisis convulsivas y también para las convulsiones que pueden aparecer durante o después de una cirugía del cerebro o del sistema nervioso.

¿Cómo se debe usar este medicamento?

Las cápsulas de FENIGRAMON se administran por vía oral, dos o tres veces al día, según la indicación del médico. Es muy probable que su médico le recete, al comienzo del tratamiento una dosis más baja y que le aumente la dosis en forma gradual, cada 7 a 10 días. No aumente ni disminuya la dosis, ni la tome con más frecuencia que la indicada por su médico.

Trate de tomar las cápsulas a la misma hora todos los días y siga atentamente las recomendaciones de la su médico. Pídale que le explique cualquier cosa que no entienda.

Tome las cápsulas enteras; no las parta, ni mastique ni triture. No tome las cápsulas si cambiaron de color.

Es importante que informen a su médico si por alguna razón han cambiado la marca de fenitoína que les había prescripto. No se deben efectuar cambios de marca sin consultar al médico.

Si por alguna razón necesita cambiar FENIGRAMON por otro producto con fenitoína, es posible que su médico deba ajustarle la dosis. Cada vez que reciba el medicamento, asegúrese que el nuevo producto con fenitoína corresponde al de la marca que le hayan recetado.

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCIA BUHLMAN
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS

Deje pasar unas horas entre el momento de su alimentación y el momento en que tome la fenitoína.

La fenitoína puede ayudar a controlar su afección, pero no la curará. Siga tomando la fenitoína aunque se sienta bien. No deje de tomarla sin consultar a su médico, incluso si experimenta efectos secundarios, como cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo. Si deja de tomar fenitoína repentinamente, las convulsiones pueden empeorar.

Cumpla estrictamente con la dosificación prescripta y consulte a su médico ante cualquier situación (Por ej.: cirugía, etc.) por la cual les resulte imposible tomar el medicamento como les fue indicado.

¿Cuáles son las precauciones que debo tener en cuenta?

Antes de tomar fenitoína,

- Dígale a su médico si es alérgico a la fenitoína, o a cualquier otro medicamento.
- Debido a que otros medicamentos pueden aumentar, disminuir o modificar la acción de la fenitoína, dígale a su médico qué otros medicamentos con y sin receta, vitaminas, suplementos nutricionales y productos herbarios está tomando o piensa tomar. No olvide mencionar ninguno.
- Dígale a su médico si bebe o ha bebido grandes cantidades de alcohol y si tiene o ha tenido diabetes, porfiria (afección en la que determinadas sustancias naturales se acumulan en el cuerpo y pueden causar dolor de estómago, cambios en el pensamiento o el comportamiento, u otros síntomas), o enfermedad del riñón o del hígado.
- Dígale a su médico si está embarazada o desea quedar embarazada o está dando el pecho. Si queda embarazada mientras toma fenitoína, consulte con su médico.
- Si tiene programada una cirugía, incluso una cirugía dental, consulte previamente a su médico..
- La fenitoína puede provocar mareos y problemas de coordinación. No conduzca vehículos ni opere maquinarias hasta que sepa cómo le afecta este medicamento.
- Una pequeña cantidad de adultos y niños de 5 años o más (alrededor de 1 de cada 500 personas) que tomaron anticonvulsivos como fenitoína para tratar diversas afecciones durante estudios clínicos desarrollaron tendencias suicidas durante el tratamiento. Si bien existe un riesgo de que experimente cambios en su salud mental si toma un medicamento anticonvulsivo como la fenitoína, también puede existir un riesgo de que experimente cambios en su salud mental si su afección no recibe tratamiento por lo que usted y su médico decidirán si los riesgos de tomar un medicamento anticonvulsivo son mayores que los riesgos de no tomar el medicamento.

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCIA BURLMAN
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

3328

- Usted, su familia o la persona encargada de cuidarlo deben llamar de inmediato al médico si tiene ataques de pánico; agitación o intranquilidad; aparición o empeoramiento de irritabilidad, ansiedad o depresión; actuar a partir de impulsos peligrosos; dificultad para dormirse o permanecer dormido; comportamiento agresivo, enojo o violencia; estado de ánimo anormalmente excitado; hablar o pensar en hacerse daño o quitarse la vida; alejarse de los amigos y la familia; preocupación por la muerte y el proceso de la muerte; regalar bienes preciados; o cualquier otro cambio inusual en el comportamiento o el estado de ánimo. Cerciórese de que sus familiares o la persona encargada de cuidarlo sepan qué deben consultar al médico inmediatamente.
- Consulte a su médico cuál es la mejor manera de cuidar los dientes Es importante mantener una buena higiene bucal para minimizar el desarrollo de engrosamiento o sangrado de las encías.

- No se auto medique ni consuma bebidas alcohólicas sin consultar previamente a su médico. También debe consultarlo ante cualquier erupción cutánea.

¿Debo seguir alguna dieta especial mientras tomo este medicamento?

A menos que su médico le indique lo contrario, continúe con su dieta normal.

¿Qué tengo que hacer si me olvido de tomar una dosis?

Si olvida tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No obstante, si ya casi es hora de la dosis siguiente, deje pasar la que olvidó y continúe con su horario de medicación normal. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó.

¿Cuáles son los efectos secundarios que podría provocar este medicamento?

La fenitoína puede provocar un aumento del azúcar en la sangre y otros efectos adversos que se detallan en el prospecto. Dado que algunos de esos términos solo pueden ser comprendidos por los médicos le recomendamos consultarlo si tuviese algún síntoma o signo poco habitual (erupciones, ganglios, confusión, mareos, sangrado, etc.).

¿Cómo debo conservar este medicamento?

Mantenga este producto en su envase original, perfectamente cerrado y fuera del alcance de los niños. Conservar en sitio seco, protegido de la luz, por debajo de los 40ºC, preferentemente entre 15 y 30ºC (nunca en el cuarto de baño). Deseche todos los medicamentos que estén vencidos o que ya no necesite.

LAB. MILET FRANKLIN S.A.
JULIA SWECHA BUCLMAN
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS 3328

¿Qué debo hacer si tomé una cantidad mayor de la indicada?

Consulte a los centros de toxicología que se mencionan en el prospecto

¿Qué otra información de importancia debo saber?

No falte a ninguna consulta con su médico ni con el laboratorio de análisis. Es posible que su médico ordene determinadas pruebas de laboratorio para evaluar su respuesta a la fenitoína.

Antes de hacerse cualquier prueba de laboratorio, dígale al personal del laboratorio que está tomando fenitoína.

Es importante que Ud. mantenga una lista escrita de todas las medicinas que está tomando, incluyendo las que recibió con receta médica y las que Ud. compró sin receta, incluyendo vitaminas y suplementos de dieta. Ud. debe tener la lista cada vez que visita su médico o cuando es admitido a un hospital. También es una información importante en casos de emergencia.

No deje que ninguna otra persona use su medicamento.

Información Adicional

- Ingrediente Activo: Fenitoína 100 miligramos.
- Ingredientes Inactivos: (Celulosa microcristalina, Acido silícico coloidal, Croscarmelosa sódica, Copovidona, Lauril sulfato de sodio, Estearato de Magnesio) c.s.

MODO DE CONSERVACIÓN

Producto Medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C).

No utilice FENIGRAMON después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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

LAB. MILLET FRANKLIN S.A.
JULIA GARCÍA BUHLMAN
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18230
M.N. 16208