DISPOSICIÓN N° 3390

BUENOS AIRES, 27 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019468-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FENITOINA DENVER FARMA / FENITOINA SODICA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FENITOINA SODICA 100 mg - SOLUCION INYECTABLE, FENITOINA SODICA 100 mg/2 ml; aprobada por Certificado Nº 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 Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 242 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada FENITOINA DENVER FARMA-/ FENITOINA SODICA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FENITOINA SODICA 100 mg - SOLUCION INYECTABLE, FENITOINA SODICA 100 mg/2 ml; aprobada por Certificado Nº 46.833 y Disposición Nº 0652/98, propiedad de la firma DENVER FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 50 a 73, para los prospectos de fojas 75 a 89, para la información para el paciente y de fojas 30 a 35, para los rótulos (Cápsulas) y de fojas 153 a 185, para los prospectos, de

fojas 187 a 201, para la información para el paciente y de fojas 130 a 135, para los rótulos (Solución Inyectable).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0652/98 los prospectos autorizados por las fojas 50 a 57 y 153 a 163, la información para el paciente autorizada por las fojas 75 a 79 y 187 a 191 y los rótulos autorizados por las fojas 30, 33, 130 y 133, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.833 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019468-13-5

DISPOSICIÓN Nº 3390

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....3..3..9..0. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.833 y de acuerdo a lo solicitado por la firma DENVER FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FENITOINA DENVER FARMA / FENITOINA SODICA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, FENITOINA SODICA 100 mg – SOLUCION INYECTABLE, FENITOINA SODICA 100 mg/2 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0652/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004660-97-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0652/98.-	Prospectos de fs. 50 a 73 y 153 a 185, corresponde desglosar de fs. 50 a 57 y 153 a 163. Información para el paciente de fs. 75 a 89 y 187 a 201, corresponde desglosar de fs. 75 a 79 y 187 a 191. Rótulos de fs. 30 a 35 y 130 a 135, corresponde desglosar fs. 30, 33, 130 y 133.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma DENVER FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.833 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 27 MAY 2014 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-019468-13-5

DISPOSICIÓN Nº 3390

Js

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

DENVER FARMA

ORIGINAL 3390

A.N.M.A.T. FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULOS

FENITOINA DENVER FARMA
FENITOINA SODICA 100mg
Cápsulas

Industria Argentina
Contenido: 10 cápsulas

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN
Cada cápsula contiene:
Fenitoína sódica.....100 mg
Excipientes: c.s.

Posología
Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación
Conservar en su envase original, en un lugar seco y a una temperatura entre 10ºC y 25ºC.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 46833

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

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

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

DENVER FARMA

ORIGINAL

5390

A.N.M.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULOS

FENITOINA DENVER FARMA
FENITOINA SODICA 100mg
Cápsulas
USO HOSPITALARIO

Industria Argentina
Contenido: 1000 cápsulas

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN
Cada cápsula contiene:
Fenitoína sódica.....100 mg
Excipientes: c.s.

Posología
Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación
Conservar en su envase original, en un lugar seco y a una temperatura entre 10º C y 25º C.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 46833

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

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

Industria Argentina | 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.

ACCION TERAPEUTICA
Código ATC: N03 AB02.
Anticonvulsivante.

INDICACIONES
FENITOÍNA DENVER FARMA esta indicado para el control de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal epiléptico), convulsiones parciales complejas (psicomotoras y del lóbulo temporal) o una combinación de estas, así como la prevención y el tratamiento de las crisis que ocurren durante o después de la neurocirugía y / o una lesión cerebral grave.
La Fenitoína, principio activo de FENITOÍNA DENVER FARMA, 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Propiedades Farmacodinámicas
En modelos experimentales, Fenitoína es eficaz en trastornos convulsivos generalizados, razonablemente eficaz en convulsiones parciales, pero relativamente ineficaz en crisis mioclónicas.
Parece actuar estabilizando en lugar de elevar 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 dónde 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
Absorción
Fenitoína es absorbida principalmente en el intestino delgado. Después de una dosis única, los niveles plasmáticos máximos generalmente se alcanzan dentro de las 4 – 6 horas (rango 3 – 12 horas). La biodisponibilidad presenta una fuerte variabilidad inter e intra-individual. La absorción de Fenitoína puede verse afectada por patologías del tracto gastrointestinal (por ejemplo: diarrea, intolerancia a la leche, síndrome de mala absorción).

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Distribución

Fenitoína se une principalmente a la albúmina sérica (83-94%). Cuando los niveles de albumina son bajos debido a enfermedades hepáticas, renales o por desnutrición, aumenta la proporción de Fenitoína libre en sangre. En neonatos la unión de Fenitoína a las proteínas se encuentra reducida. La concentración plasmática terapéutica media está en el rango de 10 a 20 µg/ml, y las concentraciones por encima de los 25 µg/ml pueden estar en el rango tóxico.

La Fenitoína atraviesa con facilidad la placenta, encontrándose concentraciones similares en la madre y el feto. La leche materna tiene entre 10 y 20% de la concentración plasmática de Fenitoína.

Metabolismo

Fenitoína es biotransformada en el hígado en un 95%, principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por el CYP2C19. El metabolito principal es el glucurónido de p-hidroxi-difenil-hidantoína, que circula en la vía enterohepática.

Las enfermedades hepáticas producen un aumento de los niveles de fármaco y por lo tanto incrementan el riesgo de intoxicación.

Eliminación

Dado que la cinética de Fenitoína es de saturación, la vida media es dependiente de la elevación del nivel en plasma. La vida media de eliminación es de 20 a 60 horas, siendo por lo general más breve en los niños. Se excreta principalmente a través de la bilis y por la interposición de la circulación enterohepática secundariamente a través de los riñones, principalmente a través de filtración glomerular y secreción tubular.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

FENITOÍNA DENVER FARMA se dosifica de forma individual, según sea el caso y la respuesta del paciente.

PARA EL AJUSTE DE LA DOSIS OPTIMA SERÍA NECESARIO REALIZAR DETERMINACIONES DEL NIVEL DE FENITOÍNA EN SANGRE.

En el inicio del tratamiento, se debe administrar la dosis más baja posible que permita un efecto óptimo y que produzca la menor cantidad posible de efectos secundarios. Si el paciente se encuentra tratado con otros anticonvulsivos y se requiere remplazarlo por Fenitoína, dichos productos deben ser retirados y sustituidos gradualmente por FENITOÍNA DENVER FARMA.

Es imperativo que se sigan estrictamente las instrucciones de dosificación del médico y que en ningún caso el paciente cancele o cambié arbitrariamente el uso regular de la droga, incluso si no presenta convulsiones.

Dado que el rango terapéutico es relativamente estrecho y las numerosas formulaciones farmacéuticas presentan 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.

Adultos: En adultos que no han sido tratados con otros anticonvulsivos, se recomienda un esquema inicial de 1 cápsula 3 veces al día de FENITOÍNA DENVER FARMA, debiendo mantenerse esta posología inicial durante al menos una semana. Esta dosis diaria se puede aumentar en 100 mg (1 cápsula) por día, debiendo mantenerse esta nueva posología durante un intervalo de al menos una semana antes una nueva modificación del esquema posológico. En la mayoría de los casos las dosis diarias de 3 a 4 cápsulas resultan suficientes. No se debe exceder la dosis total de 600 mg por día.

Niños mayores de 6 años: FENITOINA DENVER FARMA no está preparada para ser administrada en niños menores de 6 años. En niños mayores de 6 años se recomienda una dosis inicial de 2 a 5 mg/kg/día repartidos en dos o tres dosis distribuidas regularmente en las 24 horas. Esta dosis puede ser incrementada, luego de un intervalo de al menos tres días, a razón de 1 mg/kg/día. La

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

dosis de mantenimiento habitual es de 4 a 8 mg/kg/día, siendo la dosis máxima total recomendada de 300 mg por día.

Ancianos (mayores de 65 años): Al igual que con los adultos, la dosis de FENITOÍNA DENVER FARMA debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente usando las mismas directrices. Dado que los pacientes de edad avanzada tienden a recibir múltiples tratamientos farmacológicos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacción con otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos empleados para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos realizados con fármacos antiepilépticos siguiendo un diseño aleatorizado controlado con placebo ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo debido a 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 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.

- La interrupción brusca de la Fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a juicio del médico, surge la necesidad de una reducción de la dosis, la interrupción o la sustitución con otros medicamentos antiepilépticos alternativos, debe hacerse de forma gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, puede ser necesario la sustitución rápida por una terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debe ser un fármaco antiepiléptico que no pertenece a la clase química de las hidantoínas.

- La Fenitoína presenta una elevada unión a las proteínas y se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo cual puede ser necesario reducir la dosis para evitar la acumulación y toxicidad en pacientes con insuficiencia hepática. Cuando la unión a las proteínas se encuentra reducida, como en la uremia, los niveles totales de Fenitoína en suero se reducirán en consecuencia. Sin embargo, es poco probable que la concentración farmacológicamente activa de la droga libre sea alterada. Por lo tanto, en estas circunstancias el control terapéutico se puede conseguir con los niveles de Fenitoína totales por debajo del rango normal de 10-20 mg / l (40-80 micromoles / l). Los pacientes con insuficiencia hepática, los pacientes de edad avanzada o los que están gravemente enfermos pueden mostrar los primeros signos de toxicidad.

- La Fenitoína no es eficaz para la crisis de ausencia (pequeño mal). Si las convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y crisis de ausencia se presentan juntos, es necesario un tratamiento farmacológico combinado.

- La Fenitoína puede afectar el metabolismo de la glucosa e inhibir la liberación de insulina. Se ha reportado hiperglucemia asociada con niveles tóxicos del fármaco. La Fenitoína no está indicada para las convulsiones debidas a hipoglucemia o de otro origen metabólico.

- Los niveles séricos de Fenitoína mantenidos por encima del rango óptimo pueden producir estados de confusión referidos como "delirio", "psicosis", o "encefalopatía", o raramente la disfunción irreversible del cerebelo. En consecuencia, ante el primer signo de toxicidad aguda, se recomienda efectuar determinaciones del nivel sérico del fármaco. La reducción de la dosis de Fenitoína está indicada si los niveles séricos son excesivos, y si los síntomas persisten se recomienda interrumpir el tratamiento con esta droga.

- Los fitoterápicos 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 reducción de los efectos clínicos de la Fenitoína (ver Interacciones con otras drogas).

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

- El Síndrome de Hipersensibilidad a los Anticonvulsivos (AHS) es un raro síndrome multiorgánico potencialmente fatal y que se produce en algunos pacientes que toman medicamentos anticonvulsivos. Se caracteriza por fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y otras patologías multiorgánicas, a menudo hepáticas. El mecanismo es desconocido. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas es generalmente de 2 a 4 semanas, aunque se han informado casos a los 3 o más meses en individuos que han tomado anticonvulsivos. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar AHS incluyen pacientes de raza negra, los pacientes que tienen historia familiar o que han sufrido este síndrome en el pasado, y los pacientes inmunodeprimidos. El síndrome es más grave en individuos previamente sensibilizados. Si un paciente es diagnosticado con esta enfermedad, se debe suspender la Fenitoína y ofrecer medidas de apoyo adecuadas.
- Reacciones cutáneas graves: la Fenitoína puede causar, raramente, efectos adversos graves de la piel como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que puede ser fatal. Aunque pueden producirse reacciones graves de la piel y sin previo aviso, los pacientes deben estar atentos a los signos y síntomas de erupción cutánea y ampollas, fiebre u otros signos de hipersensibilidad, tales como sarpullido, y deben consultar a su médico de inmediato si observa cualquier signo indicativo o síntomas. Si aparece la erupción, el médico debe informar al paciente que debe interrumpir el tratamiento. El médico debería aconsejar al paciente la discontinuación del tratamiento ante la aparición de erupción. Si la erupción es de un tipo más leve (similar al sarampión o escarlatiniforme), el tratamiento puede reanudarse después de que la misma haya desaparecido por completo. Si se repite el sarpullido en la reinstauración del tratamiento con Fenitoína, esta medicación está contraindicada. La literatura publicada sugiere que puede haber un aumento, aunque raro, del riesgo de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, SJS, TEN y hepatotoxicidad en pacientes de raza negra.
Los estudios realizados en pacientes de origen chino han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ / NET y la presencia de HLA-B * 1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que toman carbamazepina. Una evidencia limitada sugiere que HLA-B * 1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SJS / TEN en pacientes de origen asiático que toman medicamentos asociados con el desarrollo de SSJ / NET, como la Fenitoína. Debería considerarse la posibilidad de evitar el uso de medicamentos asociados con el SSJ / NET, incluyendo la Fenitoína en pacientes con HLA-B * 1502 positivo cuando hay terapias alternativas disponibles.
La presencia de HLAB * 1502 puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar SJS en los individuos de origen chino Thai y Han cuando son tratados con Fenitoína. Si estos pacientes saben que son HLAB * 1502 positivo, el uso de la Fenitoína sólo debe considerarse si se cree que los beneficios exceden los riesgos.
En la población caucásica y japonesa, la frecuencia de la presencia del alelo HLAB * 1502 es extremadamente baja, por lo que no es posible, en la actualidad, concluir que sea una asociación de riesgo. No hay disponible una información adecuada sobre la asociación de riesgo en otros grupos étnicos
- Efecto músculoesquelético: la Fenitoína y otros anticonvulsivos que han demostrado ser inductores del citocromo CYP450, se piensa que afectan indirectamente el metabolismo mineral óseo mediante el aumento del metabolismo de la vitamina D_3. Esto puede conducir a la deficiencia de vitamina D_3 y un mayor riesgo de osteomalacia, fracturas de huesos, osteoporosis, hipocalcemia e hipofosfatemia en pacientes epilépticos tratados crónicamente.
- En vista de los informes aislados que asocian la Fenitoína con exacerbación de porfiria, se debe tener precaución en el uso de la medicación en los pacientes que sufren esta enfermedad.
- Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o el metabolismo de la glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

1. Los fármacos que pueden incrementar los niveles séricos de Fenitoína son:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Amiodarona, agentes antifúngicos (tales como, pero no limitado a, anfotericina B, fluconazol, ketoconazol, miconazol e itraconazol), cloranfenicol, clordiazepóxido, diazepam, dicumarol, diltiazem, disulfiram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, antagonistas de H2 tal como cimetidina, halotano, isoniazida, metilfenidato, nifedipina, omeprazol, estrógenos, fenotiazinas, fenilbutazona, salicilatos, succinimidas, sulfonamidas, tolbutamida, trazodona y viloxazina.

2. Los fármacos que pueden disminuir los niveles séricos de Fenitoína son:

Acido fólico, reserpina, rifampicina, sucralfato, teofilina y vigabatrina.

Los niveles séricos de Fenitoína pueden reducirse por el uso concomitante de los preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan (Hypericum perforatum). Esto se debe a la inducción de enzimas que metabolizan los fármacos por efecto de la hierba de San Juan. Los preparados de plantas que contengan hierba de San Juan no deben por lo tanto ser combinados con Fenitoína. El efecto inductor puede persistir durante por lo menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con fármacos que contienen la hierba de San Juan. Si un paciente ya está tomando la hierba de San Juan debe comprobar los niveles del anticonvulsivante e interrumpir la toma de la hierba de San Juan. Los niveles del anticonvulsivante pueden aumentar al interrumpir la hierba de San Juan. La dosis de anticonvulsivo puede necesitar ser ajustada.

Un estudio de interacción farmacocinética entre nelfinavir y Fenitoína ambos administrados por vía oral, demostró que nelfinavir reduce los valores de AUC (total) de la Fenitoína y la Fenitoína libre en un 29% y 28%, respectivamente. Como nelfinavir puede reducir la concentración plasmática de Fenitoína, la concentración de Fenitoína debe ser monitoreada durante la co-administración con nelfinavir.

3. Los fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína incluyen:

Carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico, valproato de sodio, agentes antineoplásicos, ciertos antiácidos y ciprofloxacina. Del mismo modo, el efecto de la Fenitoína sobre los niveles séricos de carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico y de valproato sódico es impredecible.

La ingesta aguda de alcohol puede aumentar los niveles séricos de Fenitoína mientras que el alcoholismo crónico puede disminuir sus niveles séricos.

4. Aunque no es una verdadera interacción farmacocinética, los antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas pueden precipitar convulsiones en pacientes susceptibles y puede ser necesario ajustar la dosis de Fenitoína.

5. *Medicamentos cuyo efecto se ve afectado por la Fenitoína son:*

Los agentes antifúngicos (por ejemplo, azólicos), agentes antineoplásicos, bloqueadores de canales de calcio, clozapina, corticosteroides, ciclosporina, dicumarol, digitoxina, doxiciclina, furosemida, lamotrigina, metadona, los bloqueantes neuromusculares, estrógenos, anticonceptivos orales, paroxetina, sertralina, quinidina, rifampicina, teofilina y vitamina D.

6. Medicamentos cuyo efecto se ve alterado por la Fenitoína, incluyen:

Warfarina: El efecto de la Fenitoína sobre la warfarina es variable y los tiempos de protrombina deben ser determinados cuando se combinan estos agentes.

Las determinaciones del nivel sérico resultan especialmente útiles cuando se sospechan las posibles interacciones entre medicamentos.

Drogas / Interacciones en las pruebas de Laboratorio:

La Fenitoína puede causar una ligera disminución en los niveles séricos de tiroxina libre y total, posiblemente como resultado de un mayor metabolismo periférico. Estos cambios no dan lugar a hipotiroidismo clínico y no afectan los niveles de TSH circulante. Por consiguiente, éste último puede ser utilizado para el diagnóstico de hipotiroidismo en paciente tratados con Fenitoína. La Fenitoína no interfiere con las pruebas de captación y supresión utilizadas en el diagnóstico de hipotiroidismo. Puede, sin embargo, producir valores menores que los normales para las pruebas de dexametasona o metapirona. La Fenitoína puede causar aumento de los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina, y gamma glutamil transpeptidasa y disminuir los niveles séricos de calcio y ácido fólico. Se recomienda que las concentraciones de folato sérico se midan al menos una vez cada 6 meses, y si es necesario, dar suplemento de ácido fólico. La Fenitoína puede afectar las pruebas de metabolismo de azúcar en sangre.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Embarazo y lactancia

Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogenicidad de drogas en los seres humanos. Los factores genéticos o la epilepsia en sí pueden ser más importantes que la terapia farmacológica en cuanto a los principales defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres que toman medicamentos anticonvulsivos dan a luz bebés normales. Es importante tener en cuenta que los medicamentos anticonvulsivos no se deben interrumpir en pacientes en los que el fármaco se administra para prevenir los ataques debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estado epiléptico con hipoxia y poner en riesgo la vida. En casos individuales, en los que la gravedad y la frecuencia de la epilepsia son tales que la eliminación del medicamento no representa una amenaza grave para el paciente, la interrupción de la droga puede ser considerada antes y durante el embarazo, aunque no se puede decir con certeza que incluso convulsiones leves, no representen un riesgo para el embrión o el feto en desarrollo.

Los anticonvulsivos, incluyendo la Fenitoína pueden producir anomalías congénitas en la descendencia en un número bajo de pacientes epilépticos. El papel exacto de la terapia con medicamentos en estas anormalidades es poco claro y también se ha demostrado en algunos estudios, que los factores genéticos pueden ser importantes. FENITOÍNA DENVER FARMA sólo debe utilizarse durante el embarazo, especialmente al principio del embarazo, si a juicio del médico los beneficios potenciales superen claramente a los riesgos.

Además de los informes del aumento de la incidencia de malformaciones congénitas, como el labio leporino / paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben Fenitoína y otros fármacos antiepilépticos, ha habido más recientemente reportes de un síndrome de hidantoína fetal. Este consiste en la deficiencia de crecimiento prenatal, micro-encefalia y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido Fenitoína, barbitúricos, alcohol, o trimetadiona. Sin embargo, todas estas características están relacionadas entre sí y se asocian con frecuencia con el retraso del crecimiento intrauterino por otras causas.

Se han notificado casos aislados de enfermedades malignas, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron Fenitoína durante el embarazo.

En una parte de los pacientes suele producirse un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo, y esto puede ser debido a alteración 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 las pacientes epilépticas embarazadas, como una guía para realizar un ajuste adecuado de la dosis. Sin embargo, después del parto, probablemente se le indicará la restauración de la dosis inicial.

Se han reportado defectos neonatales en la coagulación en las primeras 24 horas de vida, en los bebés nacidos de madres epilépticas que reciben Fenitoína. Se ha demostrado que para prevenir o corregir este defecto puede administrarse vitamina K_1 tanto a la madre antes del parto como al recién nacido después del nacimiento.

Dado que la Fenitoína parece ser secretada en bajas concentraciones en la leche humana, no se recomienda la lactancia materno-infantil para las mujeres que toman Fenitoína.

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 el sistema nervioso central tales como mareos y somnolencia (ver Reacciones adversas).

REACCIONES ADVERSAS

- *Sistema inmunológico:* reacción anafiláctica y anafilaxia.
- *Sistema Nervioso Central:* Las manifestaciones más comunes encontradas con la terapia de Fenitoína son atribuibles a este sistema y por lo general relacionadas con la dosis. Estas incluyen: nistagmo, ataxia, trastornos del habla, disminución de la coordinación, confusión mental, parestesia, somnolencia, letargo, y vértigo. También se han observado mareos, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, alteraciones del gusto y dolor de cabeza. También

A.N.M.A.T. FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

ha habido informes poco frecuentes de las discinesias inducidas por Fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las provocadas por las fenotiazinas y otros fármacos neurolépticos. Hay informes ocasionales de disfunción cerebelosa grave e irreversible asociada a sobredosis de Fenitoína. Se ha observado polineuropatía periférica predominantemente sensorial en pacientes que reciben terapia con Fenitoína a largo plazo.

- *Aparato gastrointestinal:* Náuseas, vómitos y estreñimiento, hepatitis tóxica y daño hepático.
- *Piel:* Las manifestaciones dermatológicas a veces acompañadas de fiebre han incluido erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme es la más común, mientras que la dermatitis se ve con menos frecuencia. Otras formas más graves y raras han incluido dermatitis ampollar, exfoliativa o purpúricas, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias y precauciones).
- *Tejido conectivo:* Puede producirse raramente: engrosamiento de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival, hirsutismo, hipertricosis, enfermedad de Peyronie y la contractura de Dupuytren.
- *Sistema hematopoyético:* En ocasiones, se han reportado en asociación con la administración de Fenitoína complicaciones hematopoyéticas, algunas de ellas mortales. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea, y la anemia aplásica. Aunque han ocurrido macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones suelen responder al tratamiento con ácido fólico.

Ha habido una serie de informes que sugieren una relación entre la Fenitoína y el desarrollo de la linfadenopatía (local y generalizada) incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación de causa y efecto, la aparición de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar tal condición a partir de otros tipos de patología de los ganglios linfáticos. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir con o sin signos y síntomas parecidos a enfermedades séricas, por ejemplo, fiebre, erupción cutánea y afectación hepática. En todos los casos de linfadenopatía se indica el seguimiento y observación durante un período prolongado y se debe hacer todo lo posible para lograr el control de las crisis con fármacos antiepilépticos alternativos.

Durante el tratamiento con Fenitoína deben llevarse a cabo a recuentos sanguíneos frecuentes.

- *Sistema inmunológico:* Se ha informado síndrome de hipersensibilidad que en raros casos puede llegar a ser fatal (el síndrome puede incluir, pero no se limita a, síntomas tales como artralgias, eosinofilia, fiebre, disfunción hepática, linfadenopatía o erupción cutánea), lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, y pueden ocurrir anomalías con la inmunoglobulina. Varios informes de casos individuales han sugerido que puede haber un aumento, aunque aún poco frecuente, de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción de la piel y hepatotoxicidad en pacientes de raza negra.
- *Otros:* Poliartropatía, nefritis intersticial, neumonitis.
- *Sistema musculoesquelético:* Se han notificado casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en los pacientes en tratamiento a largo plazo con Fenitoína. El mecanismo por el cual Fenitoína afecta el metabolismo del hueso no se ha identificado. También se han reportado otros trastornos del metabolismo óseo tales como hipocalcemia, hipofosfatemia y la disminución de los niveles de metabolitos de la vitamina D.

SOBREDOSIS

La dosis letal en los niños no se conoce. Se estima que la dosis letal media para los adultos es de de 2 a 5 g. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. El paciente se presenta comatoso, las pupilas no responden y se produce hipotensión, seguido 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 ataxia con 30 mg / l, disartria y letargo aparecen cuando la concentración sérica es

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

MAT FOLIO 57 MESA DE ENTRADAS

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) y lográndose la 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 sistema nervioso central 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 exanguínotransfusión se ha utilizado en el tratamiento de la intoxicación grave en niños.
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.

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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 46833

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Noviembre 2013
Disposición ANMAT Nº:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

DENVER FARMA

ORIGINAL

3390

ANMAT FOLIO 75 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FENITOINA DENVER FARMA
FENITOINA SODICA 100mg
Cápsulas

Industria Argentina | Venta Bajo Receta

- Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
- Mantenga 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 alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si padece cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

1. Que contiene FENITOÍNA DENVER FARMA

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.

2. Que es FENITOÍNA DENVER FARMA y cual es su uso

FENITOÍNA DENVER FARMA es uno de medicamentos del grupo de fármacos llamados antiepilépticos o anticonvulsivantes. Estos medicamentos son utilizados para tratar la epilepsia.
FENITOÍNA DENVER FARMA se puede utilizar para controlar una variedad de condiciones epilépticas, para controlar o prevenir convulsiones durante o después de una cirugía cerebral o una lesión grave en la cabeza. FENITOÍNA DENVER FARMA también se puede utilizar para tratar la neuralgia del nervio trigémino.
Usted debe preguntar a su médico si no está seguro de por qué se le ha dado FENITOÍNA DENVER FARMA cápsulas.

3. Que consideraciones se deben tener en cuenta antes de empezar a tomar las cápsulas FENITOÍNA DENVER FARMA

No tome FENITOÍNA DENVER FARMA:
- Si es alérgico (hipersensible) a la Fenitoína, o a cualquiera de los demás componentes de FENITOÍNA DENVER FARMA cápsulas.

Su médico necesita saber antes de indicarle tomar FENITOÍNA DENVER FARMA saber si padece o ha padecido en el pasado de cualquiera de las siguientes condiciones:
- Enfermedad hepática.
- Porfiria (una enfermedad hereditaria que afecta a la biosíntesis de la hemoglobina).

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 tiene estos pensamientos, contacte inmediatamente a su médico.
Rara vez durante el tratamiento con FENITOÍNA DENVER FARMA, pueden ocurrir efectos secundarios graves de la piel. 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.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

A N M A T
FOLIO 76
MESA DE ENTRADAS

Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden afectar la forma en que funciona FENITOÍNA DENVER FARMA o el propio medicamento puede reducir la eficacia de otros medicamentos si se toman al mismo tiempo. Estos incluyen:

- Los medicamentos utilizados para los problemas del corazón y la circulación (dicumarínicos, digitoxina, amiodarona, furosemida, quinidina, reserpina, warfarina, y los bloqueantes de los canales de calcio por ejemplo, diltiazem y nifedipina).
- Los medicamentos usados para la epilepsia (carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital sódico, ácido valproico y valproato, por ejemplo, succinimidas, etosuximida y vigabatrina).
- Los medicamentos utilizados para tratar las infecciones por hongos (por ejemplo, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol).
- Los medicamentos utilizados para la tuberculosis y otras infecciones (cloranfenicol, isoniazida, rifampicina, sulfamidas, doxiciclina, ciprofloxacina y nelfinavir).
- Los medicamentos utilizados para las úlceras de estómago (omeprazol, sucralfato, los medicamentos conocidos como antagonistas de H2, por ejemplo, cimetidina, ranitidina, famotidina y algunos antiácidos).
- Los medicamentos usados para el asma y la bronquitis (teofilina).
- Los medicamentos usados para el dolor y la inflamación (fenilbutazona, salicilatos, aspirin y esteroides).
- Los medicamentos usados para los trastornos de insomnio, depresión y psiquiátricos (Clordiazepóxido, clozapina, diazepam, disulfiram, fluoxetina, metilfenidato, paroxetina, fenotiazinas, trazodona, antidepresivos tricíclicos, fluvoxamina, sertralina y viloxazina).
- Los medicamentos usados para la diabetes (tolbutamida).
- Algunas terapias de reemplazo hormonal (estrógenos), anticonceptivos orales.
- Medicamentos usados en trasplantes de órganos y tejidos, para prevenir el rechazo (ciclosporina).
- Los medicamentos usados para el cáncer (antineoplásicos).
- Los relajantes musculares utilizados en cirugía (bloqueadores neuromusculares), algunos anestésicos (halotano) y la metadona
- Algunos de los productos como ácido fólico, teofilina, vitamina D.

Su médico puede necesitar realizar una prueba para determinar la cantidad de Fenitoína en la sangre, para ayudar a decidir si alguno de estos medicamentos están afectando su tratamiento.

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Los preparados conteniendo hierba de San Juan (Hypericum perforatum) no se deben tomar al mismo tiempo que con Fenitoína. Si ya está tomando hierba de San Juan, consulte a su médico antes de interrumpir la preparación de la hierba de San Juan.

Las cápsulas FENITOÍNA DENVER FARMA también pueden interferir con ciertas pruebas de laboratorio que le pueden ser requeridas.

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.

Embarazo y Lactancia

Si usted cree que puede estar embarazada, o está planeando quedar embarazada, informe a su médico antes de tomar FENITOÍNA DENVER FARMA

Usted no debe tomar FENITOÍNA DENVER FARMA si está amamantando.

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

Conducción y uso de máquinas

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

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

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.

4. Cómo tomar las cápsulas de FENITOÍNA DENVER FARMA
Lo mejor es tomar FENITOÍNA DENVER FARMA a la misma hora todos los días. No se debe saltear 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.
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 la dosis diarias de 3 a 4 cápsulas administradas a intervalos regulares. No se debe exceder de una dosis total de 600 mg (6 cápsulas) por día.
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.
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.
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 por que 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.

5. ¿Qué pasa si usted toma demasiadas cápsulas?
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.

6. Los posibles efectos secundarios
Al igual que todos los medicamentos, FENITOÍNA DENVER FARMA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 72 MESA DE ENTRADAS

Dígale a su médico inmediatamente si usted experimenta cualquiera de los siguientes síntomas después de tomar este medicamento (a pesar de que son muy raros estos síntomas pueden ser graves):

- si presenta silbido repentino al respirar, dificultad para respirar, hinchazón de párpados, cara o labios, erupción o picazón (sobre todo cuando afecta a todo el cuerpo).
- si usted desarrolla una erupción cutánea grave que causa ampollas (esto también puede afectar a la boca y lengua). Estos pueden ser signos de una enfermedad conocida como Síndrome de Stevens Johnson, o necrolisis epidérmica tóxica (NET). En estos casos su médico deberá interrumpir el tratamiento.
- Si usted nota moretones, fiebre, ésta pálido o si tiene un fuerte dolor de garganta. Estos pueden ser los primeros signos de una anormalidad de la sangre, incluyendo la disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. Por estos efectos su médico puede solicitarle regularmente realizar pruebas en la sangre.
- El exantema y fiebre con inflamación de los ganglios, especialmente en los dos primeros meses de tratamiento, pueden ser signos de una reacción de hipersensibilidad. Si estos son graves y también se presentan con dolor e inflamación de las articulaciones podrían estar relacionados a una enfermedad llamada lupus eritematoso sistémico.
- Si usted experimenta confusión o tiene una enfermedad mental grave, esto puede ser un signo que tiene altas cantidades de Fenitoína en sangre. En raras ocasiones se ha observado daño cerebral irreversible cuando la cantidad de Fenitoína en la sangre es alta. Su médico le examinará la sangre para ver la cantidad de Fenitoína en la sangre y puede cambiar su dosis.

Otros efectos secundarios que pueden ocurrir son:

- Efectos sobre el sistema nervioso: movimientos oculares inusuales, inestabilidad, dificultad para controlar los movimientos, temblores, falta de coordinación o movimientos anormales, dificultad para hablar, confusión, hormigueo o adormecimiento, somnolencia, mareos, vértigo, insomnio, nerviosismo, espasmos musculares, dolores de cabeza y cambio del gusto.
- Efectos sobre la piel: erupción en la piel, incluyendo erupción semejante al sarampión, que pueden ser leves.
- Efectos sobre el estómago y los intestinos: náuseas, vómitos y estreñimiento.
- Efectos sobre la sangre y del sistema linfático: inflamación de las glándulas linfáticas,
- Efectos sobre el hígado y los riñones: inflamación de los riñones y el hígado. Los daños al hígado se observan como coloración amarillenta de la piel y la parte blanca del ojo.
- Efectos en el sistema reproductivo y las mamas: los cambios en la forma de la pene, erección dolorosa.
- Efectos sobre sus manos, cara y cuerpo: cambios en las manos con dificultad para enderezar los dedos, cambios en los rasgos faciales, labios o encías agrandadas, aumento anormal o vello facial o corporal.
- Efectos sobre los análisis médicos: aumento de los niveles de azúcar en la sangre, o la disminución de los niveles de calcio en la sangre, el ácido fólico y la vitamina D. Si usted también no obtiene suficiente vitamina D en su dieta o resultante de una escasa exposición a la luz solar, puede sufrir de dolor en los huesos o fracturas.
- Efectos sobre el sistema respiratorio: problemas para respirar, inflamación del revestimiento del pulmón.
- Los efectos sobre el sistema inmunitario: problemas con la defensa del cuerpo contra la infección, inflamación de la pared de las arterias.
- Efectos sobre los huesos: Se han notificado casos de trastornos óseos, incluyendo osteopenia y osteoporosis (debilitamiento de los huesos) y fracturas. Consulte con su médico o farmacéutico si está tomando medicamentos antiepilépticos de manera prolongada, tiene una historia de osteoporosis, o toma esteroides.

Si alguno de los efectos adversos 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:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 79 MESA DE ENTRADAS

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

7. Cómo almacenar las cápsulas FENITOÍNA DENVER FARMA
"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"
Conservar entre 10ºC y 25ºC, y en lugar seco. Mantener en su envase original para protegerlo de la luz.
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.

8. 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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 46833

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Noviembre 2013
Disposición ANMAT Nº:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

DENVER FARMA

ORIGINAL

3390

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 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%

Posología
Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación
Conservar entre 10ºC y 25ºC, 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 Nº 46833

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

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

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

DENVER FARMA

ORIGINAL

3390

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 133

PROYECTO DE ROTULOS

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 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%

Posología
Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación
Conservar entre 10ºC y 25ºC, 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 Nº 46833

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

DENVER FARMA

ORIGINAL

3390

A.N.M.A.T. FOLIO 153 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

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

Vía: IV
Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada ampolla 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 esta indicada para el control del estado del mal epiléptico y la prevención de las convulsiones que se producen durante o después de la neurocirugía.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La Fenitoína sódica inhibe la propagación de la actividad convulsiva en la corteza motora. Se supone que mediante la promoción de la salida de sodio de las neuronas, la Fenitoína sódica tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad causada por los cambios ambientales o la estimulación excesiva capaz de reducir el gradiente de sodio transmembrana. Esto incluye la reducción de la potenciación post tetánica de las sinapsis. La pérdida de la potenciación pos tetánica previene la descarga de focos corticales convulsivos adyacentes. La Fenitoína reduce así el exceso de actividad de los centros del tallo cerebral responsables de la fase tónica de los ataques de gran mal epiléptico.
Las hidantoínas inducen la producción de enzimas microsomales hepáticas, acelerando de este modo el metabolismo de los fármacos administrados de forma concomitante.

Propiedades Farmacocinéticas

Después de una dosis intravenosa, el comienzo de la acción se produce en 30 a 60 minutos y el efecto persiste hasta 24 horas. La Fenitoína está unida a las proteínas aproximadamente en un 90%. La unión a proteínas puede ser inferior en recién nacidos y lactantes hiperbilirrubinémicos; también puede encontrarse alterada en pacientes con hipoalbuminemia, uremia aguda o trauma, y en el embarazo. El control óptimo sin signos clínicos de toxicidad se produce más a menudo con los niveles séricos de entre 10 y 20 microgramos/ml. En la insuficiencia renal o la hipoalbuminemia, 5 a 12 microgramos / ml o incluso menos pueden tener efecto terapéutico.
La Fenitoína se metaboliza en el hígado, siendo el principal metabolito inactivo 5 - (p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (HPPH). La tasa del metabolismo se incrementa en los niños más pequeños, las mujeres embarazadas, en mujeres durante la menstruación y en pacientes con trauma agudo. La tasa de metabolismo disminuye con el avance de la edad. En un número reducido de individuos la Fenitoína es metabolizada lentamente debido a factores genéticos, lo cual puede ser causado por una disponibilidad limitada de enzimas y la falta de inducción. La vida media plasmática es normalmente de 10 a 15 horas. Debido a que la Fenitoína presenta una farmacocinética saturable o dependiente de la dosis, la vida media aparente de la Fenitoína cambia con la dosis y la concentración en suero. En concentraciones terapéuticas, el sistema de enzimas responsable de la metabolización de la Fenitoína se satura. Así, una cantidad constante de fármaco es

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

metabolizada, y pequeños aumentos de la dosis puede causar incrementos desproporcionados en las concentraciones séricas y vida media aparente, lo que puede causar toxicidad inesperada.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Debido al posible riesgo de efectos adversos 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.

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.

Debido al riesgo de toxicidad local, FENITOÍNA DENVER FARMA debe inyectarse en una vena mayor periférica o central utilizando un catéter de gran calibre. Antes de la administración, debe constatarse la permeabilidad del catéter endovenoso mediante la infusión de un bolo pequeño de solución salina estéril. Asimismo, cada inyección debe ser seguida por una inyección de cloruro sódico al 0,9% a través de la misma aguja o catéter para evitar la irritación venosa local debido a la alcalinidad de la solución. 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.

El tratamiento con FENITOÍNA DENVER FARMA puede ser iniciado ya sea con una dosis de carga o mediante infusión intermitente:

Dosis de carga: La dosis de carga de Fenitoína sódica debe ser administrada lentamente, no excediendo la dosis de 50 mg/minuto en adultos y la dosis de 1-3 mg/kg/min (o 50 mg/minuto lo que fuera más lento) en pacientes pediátricos.

Infusión: 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.

Status epiléptico:

En adultos, se recomienda una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg administrada lentamente por vía intravenosa, con una velocidad de administración que no exceda de 50 mg por minuto (aproximadamente 20 minutos para un paciente de 70 kg). Esta dosis de carga debe ser seguida por una dosis de mantenimiento de 100 mg por vía oral o intravenosa cada 6 a 8 horas.

En la población pediátrica, la dosis de carga es de 15 a 20 mg/kg de Fenitoína sódica intravenosa, lo cual en general produce concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico (10-20 mcg/ml). El fármaco debe ser inyectado lentamente con una velocidad que no exceda de 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto, lo que sea más lento.

Es esencial un monitoreo continuo del electrocardiograma y de la presión arterial, y el paciente debe ser observado estrechamente por la presencia de signos de depresión respiratoria.

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 benzodiacepinas por vía endovenosa como diazepam, o barbitúricos de acción breve, pueden ser necesarias para el rápido control de las convulsiones debido a la mayor lentitud en la administración de Fenitoína.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Si la administración de Fenitoína sódica no es suficiente para controlar las convulsiones, debe considerarse la administración de otros anticonvulsivantes, barbitúricos por vía endovenosa, o la anestesia general.
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.

Dosis de carga fuera de la emergencia y dosis de mantenimiento:

Debido al riesgo de toxicidad cardíaca y local en el sitio de inyección con el uso de Fenitoína intravenosa, la Fenitoína debe utilizarse por vía oral siempre que sea posible.
En adultos, se recomienda una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg administrada lentamente por vía intravenosa. La velocidad de administración no debe exceder de 50 mg por minuto, y en pacientes pediátricos el fármaco debe administrarse a una velocidad no superior a 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto, el que sea más lento. La administración lenta es recomendable para minimizar las reacciones adversas cardiovasculares. Es esencial el monitoreo del electrocardiograma, la presión arterial y la función respiratoria. La dosis de carga debe ser seguida por dosis de mantenimiento de Fenitoína oral o intravenosa cada 6-8 horas. *Habitualmente, la Fenitoína sódica inyectable no debe administrarse por vía intramuscular debido al riesgo de la necrosis, formación de abscesos, y absorción errática.* Si se requiriere la administración intramuscular, los ajustes de compensación de la dosis son necesarios para mantener los niveles plasmáticos terapéuticos. Suele ser necesaria una dosis intramuscular 50% mayor que la dosis oral para mantener esos niveles por lo cual, al volver a la vía oral, la dosis debería reducirse en un 50% de la dosis oral original durante una semana para evitar niveles plasmáticos excesivas debidos a la liberación sostenida desde los sitios de inyección intramuscular.
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 1-3 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 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.
Pacientes pediátricos: Una dosis de carga de 15-20 mg/kg de Fenitoína sódica por vía intravenosa producirá normalmente concentraciones plasmáticas de Fenitoína dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (10-20 mcg/mL). El fármaco debe inyectarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad no superior a 1-3 mg/kg/min o 50 mg por minuto, lo que sea más lento.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

ANMAT FOLIO 156 MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Fenitoína u otras hidantoínas.
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

Debido al posible riesgo de efectos adversos 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 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.

- Ideación y comportamiento suicida:
Se ha reportado la presencia de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados y controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado un reducido aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. 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 a 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

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

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 encima del 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 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, de Fenitoína 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 probado 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.

Precauciones

- Lesión hepática:

ANMAT FOLIO 158 MESA DE ENTRADAS

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 a 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 los primeros 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 están presentes: Grand mal y las ausencias juntos.

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.

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.

A.N.M.A.T. FOLIO 1584 MESA DE ENTRADAS

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, clordiazepóxido, cimetidina, diazepam, disulfiram, estrógenos, etosuximida, fluorouracilo, fluoxetina, fluvoxamina, antagonistas de H_2, halotano, isoniazida, el 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 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 fenobarbarital, ácido valproico y los niveles séricos de valproato sódico es impredecible.

• La adición o la suspensión de fármacos en los pacientes en 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, vitamina D 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

Fenitoína puede interferir con la eficacia de varios medicamentos, incluyendo: corticosteroides, anticoagulantes cumarínicos, ciclosporina, dacarbazina, la vitamina D, la digoxina, disopiramida, doxiciclina, furosemida, L-dopa, mexiletina, estrógenos, anticonceptivos orales, quinidina, y xantinas.

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

ANMAT FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

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).

Embarazo y lactancia

Uso en el embarazo:
Riesgos para la madre: Durante el embarazo puede ocurrir un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas debido a la alteración en la farmacocinética de Fenitoína. La medición periódica de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína puede ser útil en el tratamiento de mujeres embarazadas como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, la restauración de la dosis original después del parto será probablemente necesaria.
Riesgos para el feto: la Fenitoína atraviesa fácilmente la placenta y puede alcanzar al feto. Si se usa este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando Fenitoína, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto. La exposición prenatal a la Fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. El aumento de la frecuencia de malformaciones mayores (tales como hendiduras profacial y defectos cardíacos), anomalías menores (cuadro dismórfico facial, hipoplasia de los dedos y las uñas), anomalías del crecimiento (incluyendo microcefalia) y deficiencia mental, se han reportado entre los niños nacidos de mujeres epilépticas que tomaron Fenitoína sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Se han reportado también varios casos de enfermedades malignas, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron Fenitoína durante el embarazo. La incidencia global de malformaciones en niños de las mujeres epilépticas tratadas con fármacos antiepilépticos (Fenitoína y otros) durante el embarazo es de aproximadamente 10 %, o dos a tres veces mayor que la de la población general. Sin embargo, la contribución relativa de los antiepilépticos y otros factores asociados con la epilepsia a este mayor riesgo son inciertos y en la mayoría de los casos no ha sido posible atribuir anormalidades de desarrollo específicas para determinados fármacos antiepilépticos.
Los pacientes deben consultar con sus médicos para sopesar los riesgos y beneficios de la Fenitoína durante el embarazo. Los efectos adversos del estado epiléptico sobre el feto, en concreto la hipoxia, hacen imprescindible el control de esta condición.
Período postparto:
Un trastorno de la coagulación, potencialmente peligroso para la vida, relacionado con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de vitamina K, puede ocurrir en recién nacidos expuestos a la Fenitoína en el útero. Esta condición inducida por fármacos se puede prevenir con la administración de vitamina K a la madre antes del parto y al recién nacido después del nacimiento.
Uso durante la lactancia:
Las concentraciones de Fenitoína en la leche materna son aproximadamente el 20 a 25% de los niveles en plasma materno. De esta manera, se desaconseja la lactancia materna en las madres tratadas con Fenitoína.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como tal, la Fenitoína en dosis adecuadas puede afectar las habilidades de conducción, de la misma manera que epilepsia en si misma. Los pacientes afectados por somnolencia no deben conducir o manejar maquinaria.

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).

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

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:
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:

ANMAT FOLIO 162 MESA DE ENTRADAS

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, hipertricosis, 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.

SOBREDOSIS
Síntomas:
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 mcg/ml, ataxia a 30 mcg/ml, disartria y letargo aparecen cuando la concentración plasmática es superior a 40 mcg/ml, pero una concentración tan alta como 50 mcg/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 mcg/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 10ºC y 25ºC, 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.

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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

DENVER FARMA

ORIGINAL

3390

ANMAT FOLIO 163 MESA DE ENTRADAS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 46833

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Noviembre 2013
Disposición ANMAT Nº:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

DENVER FARMA

ORIGINAL 3390

FOLIO 187 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

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.
- Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

1. Que contiene FENITOÍNA DENVER FARMA

Cada ampolla x 2 ml contiene:
Fenitoína sódico..... 100 mg
Excipientes: Propilenglicol; Alcohol etílico; Hidróxido de sodio; Agua destilada para inyectable c.s.

2. Que es FENITOÍNA DENVER FARMA y cual es su uso

La Fenitoína es un medicamento del grupo de las hidantoínas.
FENITOÍNA DENVER FARMA es un medicamento que se utiliza para controlar el estado de mal epiléptico (grave condición en la que las convulsiones (ataques) continúan durante horas o días) o para prevenir ataques durante o después de la neurocirugía. También se puede utilizar para corregir algunas anormalidades en el ritmo del corazón.

3. Que debe tenerse en cuenta antes de aplicar FENITOÍNA DENVER FARMA Inyectable.

FENITOÍNA DENVER FARMA, no debe utilizarse:
• si ha mostrado signos de hipersensibilidad (alergia grave) a la Fenitoína o medicamentos de la misma clase (hidantoínas) en el pasado
• en pacientes con ciertas enfermedades del corazón
Si es posible, dígale 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, dígale a su médico si presenta cualquiera de estas situaciones antes de utilizar este medicamento.
Toma / uso de otros medicamentos
Se requiere cuidado especial si está tomando/usando otros medicamentos, ya que algunos podrían interactuar con la Fenitoína, por ejemplo:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 188 MESA DE ENTRADAS

• algunos antibacterianos es decir, doxiciclina, ciprofloxacina, cloranfenicol, isoniazida, rifampicina, sulfamidas y otros
• algunos antifúngicos es decir, ketoconazol, fluconazol, miconazol
• algunos anticoagulantes cumarínicos, por ejemplo, warfarina
• medicamentos utilizados para controlar la diabetes, por ejemplo, insulina o agentes antidiabéticos orales
• algunos analgésicos y medicamentos antiinflamatorios, es decir, fenilbutazona y salicilatos como la aspirina
• algunos medicamentos utilizados para controlar la ansiedad, es decir, clordiazepóxido, diazepam
• barbitúricos, por ejemplo, fenobarbital y amilobarbitona
• corticosteroides (utilizados en numerosas situaciones para facilitar el proceso de curación del cuerpo)
• algunos medicamentos utilizados para tratar problemas mentales como la psicosis y la depresión, por ejemplo, haloperidol, metilfenidato, inhibidores de la monoaminooxidasa, trazodona, tioxantenos y antidepresivos 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)
• algunos medicamentos anti-úlcera, es decir, cimetidina y la ranitidina
• medicamentos que se toman para ayudar al corazón, es decir, 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, es decir, bleomicina, folinato de calcio, carboplatino, carmustina, cisplatino, dacarbazina y vinblastina
• La hierba de San Juan -el remedio 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

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.

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

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.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

ANMAT FOLIO 189 MESA DE ENTRADAS

4. Cómo se aplica 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.

5. Qué pasa si a usted le aplican una sobredosis de FENITOÍNA DENVER FARMA Inyectable

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.

6. Los posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, la Fenitoína puede producir efectos adversos, aunque no todos ellos.

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 . Este efecto 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

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

• 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
• 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 alguno de los efectos adversos que sufre, es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

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

7. Cómo almacenar 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"

8. Presentaciones de FENITOÍNA DENVER FARMA Inyectable

Las ampollas de **FENITOÍNA DENVER FARMA 100** se presentan en envases de 1, 3 y 100 ampollas siendo el último para uso exclusivo de hospitales.

LA SIGUIENTE INFORMACIÓN ESTÁ DESTINADA ÚNICAMENTE A MÉDICOS O PROFESIONALES DE SALUD:

Aquí se proporciona información práctica sobre la preparación / manejo del medicamento (ver Posología y Modo de Administración en el prospecto Fenitoína Denver Farma)

La administración intra-arterial se debe evitar en vista del elevado pH de la solución.

Incompatibilidades

Incompatible con sulfato de amikacina, cefapirina de sodio, fosfato de clindamicina, y muchos otros medicamentos. Se recomienda que la Fenitoína sódica no se mezcle con otras drogas o con cualquier otra solución de infusión que no sea solución salina normal de cloruro de sodio al 0,9%.

Instrucciones de uso y manipulación

Cada ampolla debe ser utilizada para una única dosis. Deseche el contenido de la ampolla no utilizado.

El producto debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 191 MESA DE ENTRADAS

FENITOÍNA DENVER FARMA Inyectable es adecuado para su uso siempre que se mantenga libre de turbidez y precipitado. Se puede formar un precipitado si el producto ha sido guardado en un refrigerador o congelador. Este precipitado se disolverá si se deja reposar el medicamento a temperatura ambiente. El producto será entonces adecuado para su uso.
Para la administración en infusión, la inyección de Fenitoína debe diluirse en 50-100 ml de solución salina normal, con una concentración final de la fenitoína en la solución que no exceda 1 mg/ml. La administración debe iniciarse inmediatamente después que la solución ha sido preparada y debe ser completada dentro de una hora (la mezcla de infusión no debe ser refrigerada). Se debe utilizar un filtro en la línea de infusión (0,22-0,50 micras). La forma diluida es adecuada para su uso siempre que se mantenga libre de turbidez y no se encuentren precipitados.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 46833

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Noviembre 2013
Disposición ANMAT Nº:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico