

FENITOINA DENVER FARMA

FENITOINA SODICA 100 mg

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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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:

- 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.
- Acción post-sináptica, con incremento de la inhibición mediada por GABA y reducción de la transmisión sináptica excitatoria.
- 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).

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-hidroxí-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: FENITOÍNA 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 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).

- 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 D₃. Esto puede conducir a la deficiencia de vitamina D₃ y un mayor riesgo de osteomalacia, fracturas de huesos, osteoporosis, hipocalcemia e hipofosfatemia en pacientes epilépticos tratados crónicamente.

- 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:

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 antidepressivos 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.

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 anomalidades es poco claro y también se ha demostrado en algunos estudios, que los factores genéticos pueden ser importantes. FENITOINA 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 K₁ 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 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 cerebelloso 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 macrotocitos 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.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- *comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma:*

www.denverfarma.com.ar

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

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

SOBREDOSIS

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 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 exanguinotransfusión 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.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

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

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 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.

Rv 07/16