

# LOTOQUIS® FENITOINA FENOBARBITAL

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta archivada

Psicotrópico Lista III

Industria Argentina

## FORMULA

Cada comprimido contiene:

Fenitoína cálcica.....	100 mg
Fenobarbital.....	100 mg
Povidona, almidón de maíz, lactosa, talco y estearato de magnesio.....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico. Anticonvulsivante.

## INDICACIONES

Control de las crisis tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y las parciales complejas.

Pueden ser necesarias determinaciones de niveles séricos para ajuste de la dosis óptima.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

**Farmacología**  
En los estudios clínicos con fenitoína han demostrado una vida media plasmática de 14 horas con un rango de 7 a 29 horas. Los valores terapéuticos del estado estacionario se alcanzan aproximadamente a los 10 días (5 a 7 vidas medias) de iniciada la terapia, a las dosis recomendadas de 300 mg/día. Cuando es necesario efectuar determinaciones séricas del nivel de la droga, éstas deben efectuarse entre 5 y 7 vidas medias luego del comienzo del tratamiento, cambio de dosis o adición o sustracción de cualquier otra droga al régimen terapéutico, de manera que ya se haya alcanzado el equilibrio o el estado estacionario. Los niveles promedio proveen información acerca del rango de niveles séricos clínicamente efectivos, confirman el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y deben ser obtenidos justo antes de la próxima dosificación. Los niveles máximos indican el umbral del individuo para la aparición de reacciones adversas y deben ser obtenidos entre 1,5 y 3 horas luego de la administración. El control clínico óptimo, sin evidencias clínicas de toxicidad, se obtiene con mayor frecuencia con niveles séricos entre 10 y 20 mcg/ml aunque algunos casos leves de gran mal pueden ser controlados con valores séricos menores. En la mayoría de los pacientes mantenidos con una dosificación constante, se alcanzan valores séricos estables de fenitoína, aunque puede haber una gran variabilidad de niveles séricos de la droga entre pacientes con dosificaciones equivalentes. Los pacientes en los que se encuentran niveles séricos inusualmente bajos pueden no estar cumpliendo el tratamiento o ser hipermetabolizadores de fenitoína. En pacientes con enfermedades hepáticas, deficiencias enzimáticas congénitas o interacciones con otras drogas que resultan en interferencias metabólicas, pueden aparecer niveles inusualmente altos. Los pacientes con grandes variaciones de los niveles plasmáticos de la droga, a pesar de dosificaciones estándar, presentan un problema clínico difícil y las determinaciones séricas pueden ser particularmente útiles dentro de este grupo. Teniendo en cuenta que la fenitoína se encuentra en gran porcentaje unida a proteínas, los niveles de fenitoína libre pueden estar alterados en pacientes cuyos perfiles de proteínas plasmáticas difieren de los normales. La mayoría de la droga se excreta por bilis como metabolitos inactivos que son reabsorbidos del tracto gastrointestinal y reexcretados por orina, excreción que depende por filtración glomerular y, en forma muy importante, por excreción tubular. Teniendo en cuenta que la fenitoína es metabolizada en hígado por un sistema enzimático que es saturable a grandes niveles plasmáticos, pequeños incrementos en la dosificación pueden incrementar la vida media y producir elevaciones significativas de los niveles plasmáticos, cuando éstos se encuentran dentro de los rangos apropiados. Los niveles del estado estacionario pueden incrementarse desproporcionadamente, con aumentos de la dosis del 10 % o más, con la resultante intoxicación.

Luego de su administración por vía oral, alrededor de un 80 % del fenobarbital se absorbe a nivel gastrointestinal. El pico plasmático se alcanza alrededor de las 8 horas en el adulto y de las 4 horas en niños.

La vida media plasmática es de 50 a 140 horas en adultos y de 40 a 70 horas en niños y aumenta en pacientes ancianos y en sujetos con insuficiencia hepática o renal.

El fenobarbital se distribuye en todo el organismo. Dada su alta liposolubilidad, atraviesa la barrera hematoencefálica y pasa a leche materna. En niños, se une a las proteínas plasmáticas en un 60 %, siendo este valor ligeramente superior al detectado en adultos (50 %).

Sufre metabolización hepática en forma de derivados hidroxilados inactivos, los que a su vez se conjugan con glucurónico o sulfatos y también se excreta por riñón en forma inmodificada (en mayor medida en orinas alcalinas).

## Farmacodinamia

El sitio primario de acción de la fenitoína parece ser la corteza motora, donde inhibe la diseminación de la actividad convulsivante. La fenitoína tiende a estabilizar el umbral de hiperexcitabilidad causado por estimulación excesiva o por cambios del medio capaces de reducir el gradiente de sodio de la membrana. Esto incluye la reducción de la potenciación post-tetánica a nivel sináptico. Además, limita la actividad y la propagación de las descargas del foco epileptógeno. La fenitoína reduce la actividad máxima de los focos cerebrales responsables de la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas (gran mal).

Se ha descrito como posible mecanismo de acción del fenobarbital su interacción con un sitio de unión específico en el complejo del receptor GABA A. Al unirse a su sitio, la droga es capaz de aumentar la duración de apertura del canal de cloro, con el subsiguiente aumento en la inhibición celular. El fenobarbital posee la propiedad de elevar el umbral para la iniciación de la descarga en neuronas producidas por actividad eléctrica y es capaz también de bloquear aquellas producidas por pentilentetrazol.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

### Adultos:

Por tratarse de una asociación, la dosis debe ajustarse en cada paciente, de acuerdo con los niveles plasmáticos obtenidos. Como dosis media se aconseja la administración de 1 comprimido 3 veces por día.

Rango terapéutico útil:

Fenitoína: 10 - 20 mcg/ml.

Fenobarbital: 10 - 30 mcg/ml.

### Niños:

Comenzar con 5 a 7 mg/kg/día de fenitoína o 3 a 5 mg/kg/día de fenobarbital, repartidos en 2 o 3 tomas. Estas dosis deben ajustarse en forma individual, mediante el control de los niveles plasmáticos de droga.

Rango terapéutico útil:

Fenitoína: 10 - 20 mcg/ml.

Fenobarbital: 10 - 30 mcg/ml.

## CONTRAINDICACIONES

La fenitoína está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la misma u otras hidantoínas, bradiarritmias u otros trastornos de la conducción cardíaca, porfirias, insuficiencia hepática o renal e insuficiencia respiratoria severa. Las contraindicaciones absolutas de fenobarbital son: porfirias, insuficiencia respiratoria severa y antecedentes de hipersensibilidad a los barbitúricos.

## ADVERTENCIAS

La suspensión abrupta de la fenitoína y/o el fenobarbital en pacientes epilépticos puede precipitar la aparición de crisis. Cuando el médico tratante considere la necesidad de cambiar la dosificación, interrumpir el tratamiento o cambiar por otro anticonvulsivante, esto debe efectuarse gradualmente. Si surgiera hipersensibilidad o reacciones alérgicas, puede ser necesario efectuar una sustitución más rápida por otra medicación, ésta debería corresponder a otra droga perteneciente a un grupo químico distinto. Una serie de comunicaciones sugieren que existe relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (focal o generalizada) incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de

Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la aparición de adenopatías en pacientes bajo tratamiento con fenitoína requiere un diagnóstico específico. Puede aparecer compromiso de ganglios linfáticos con o sin signos o síntomas de enfermedad del suero, fiebre, erupciones cutáneas o compromiso hepático. En todos los casos de linfadenopatía se encuentra indicada la observación y seguimiento del paciente por un período prolongado. Se debe intentar, en todos los casos, controlar la epilepsia utilizando drogas alternativas. La ingesta aguda de alcohol puede incrementar los niveles séricos de la fenitoína mientras que el alcoholismo crónico puede disminuirlos.

Teniendo en cuenta la existencia de comunicaciones aisladas de exacerbación de porfirias, se debe tener precaución al usar fenitoína en pacientes con esta enfermedad.

## Dependencia

La ingesta durante períodos prolongados de fenobarbital (por ejemplo, 100 mg/día durante 3 meses) puede ocasionar la aparición de un síndrome de abstinencia ante la suspensión brusca del tratamiento.

## PRECAUCIONES

**Generales:** el hígado es el lugar principal de metabolización de la fenitoína; los ancianos y los pacientes con alteraciones de la función hepática o gravemente enfermos pueden mostrar toxicidad temprana.

Se ha demostrado metabolización lenta de la fenitoína en un pequeño porcentaje de pacientes tratados con esta droga. Esto puede deberse a que exista poca enzima disponible o a la falta de inducción y parece estar genéticamente determinado.

Se debe suspender la administración de fenitoína si aparece erupción cutánea. Si esta erupción es exfoliativa, bullosa o purpúrica, o si se sospecha lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, no se debe recomenzar el tratamiento con la droga y se debe buscar alguna terapia alternativa. Si la erupción es de tipo leve (sarampiñoso y escarlatíniforme) se puede recomenzar la terapia una vez que esta erupción haya desaparecido completamente. Si reaparece la erupción se suspenderá el empleo de esta droga. Además debe tenerse cuidado cuando se administran drogas químicamente similares, tales como barbituratos, succinamidas, oxazolindionas, etc. a los mismos pacientes. Se ha comunicado hiperglucemia, resultante de los efectos inhibitorios de la droga sobre la liberación de insulina. La fenitoína también puede incrementar los niveles séricos de glucosa en pacientes diabéticos. La osteomalacia se ha asociado con el uso de fenitoína y se considera que se debe a la interferencia de la droga en el metabolismo de la vitamina D.

La fenitoína no está indicada en las convulsiones secundarias a hipoglucemia u otras causas. La fenitoína no es efectiva en los cuadros de ausencias (pequeño mal). Si ambos cuadros, pequeño y gran mal, se encuentran presentes en forma concomitante está indicada la terapia combinada.

Si se presentan valores séricos sostenidos de fenitoína por encima de los rangos apropiados pueden aparecer estados confusionales con características de "delirium", "trastornos psicóticos" o "encefalopatías" y, raramente, disfunción cerebral irreversible. De esta manera se recomienda un dosaje de los niveles plasmáticos ante el primer signo de toxicidad. Si estos niveles son excesivos está indicada una reducción de la dosis y si los síntomas persisten se recomienda la suspensión del tratamiento.

## Interacciones medicamentosas

Existen muchas drogas que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o a las cuales ésta puede afectar. Cuando se sospechan interacciones medicamentosas es especialmente útil el dosaje de las concentraciones séricas de la fenitoína.

Las interacciones más comunes son:

**1 - Drogas que pueden incrementar los niveles séricos de la fenitoína:** ingesta aguda de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepóxido, diazepam, dicumolol, disulfiram, estrógenos, etoxisimida, fluoxetina, antagonistas H<sub>2</sub>, halotano, isonicacida, metilfenidol, fenotiazinas, fenilbutazina, salicilatos, succinimidas, sulfonamidas, tolbutamida, trazodona.

**2 - Drogas que pueden disminuir los niveles séricos de la fenitoína:** carbamazepina, alcoholismo crónico, reserpina y suoralato. Algunas formas de clorhidrato de molidinona contienen iones calcio que pueden interferir con la absorción de la fenitoína. En pacientes con fenitoína sérica baja, se debe administrar separadamente antiácidos que contienen calcio y fenitoína, para prevenir problemas de absorción.

**3 - Drogas que pueden incrementar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína:** fenobarbital, valproato sódico y ácido valproico. En forma similar, los efectos de la fenitoína sobre los niveles séricos de fenobarbital, valproato sódico y ácido valproico son impredecibles.

**4 - Aunque no se trata de una interacción verdadera, los antidepressivos tricíclicos pueden precipitar convulsiones en pacientes susceptibles y puede necesitarse un ajuste de la dosis.**

**5 - Drogas cuya eficacia puede ser deteriorada por la fenitoína:** corticoides, anticoagulantes del tipo de la cumarina, digoxina, doxiciclina, estrógenos, tursémid, anticonceptivos orales, quinidina, rifampicina, teofilina, vitamina D.

Las interacciones medicamentosas descritas para fenobarbital son las siguientes:

### 1 - Asociaciones contraindicadas

**Saquinavir:** riesgo de disminución de la eficacia del saquinavir por aumento de su metabolismo hepático por el efecto inductor del fenobarbital.

**Ifosfamida:** riesgo de aumento de neurotoxicidad por incremento del metabolismo hepático de la ifosfamida a causa del efecto inductor del fenobarbital.

### 2 - Asociaciones desaconejadas

**Alcohol:** potenciación del efecto sedativo del fenobarbital. La alteración del nivel de alerta puede ser peligrosa para conducir vehículos o utilizar maquinarias. Evitar la ingesta de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol.

**Estrógenos y progestágenos (anticonceptivos):** disminución de la eficacia anticonceptiva por aumento del catabolismo hepático. Se recomienda utilizar otro método anticonceptivo, preferentemente de tipo mecánico.

### 3 - Asociaciones que deben realizarse con precaución

**Ácido valproico, valpromida:** aumento de las concentraciones plasmáticas del fenobarbital, con posibilidad de sobre dosis por inhibición del metabolismo hepático, principalmente en niños. Además, disminución de las concentraciones plasmáticas del ácido valproico por aumento de su metabolismo hepático por acción del fenobarbital. Se recomienda el control clínico del paciente durante los primeros 15 días de tratamiento con la asociación y reducción de dosis de fenobarbital ante la aparición de signos de sedación. Monitorear las concentraciones plasmáticas de fenobarbital.

**Anticoagulantes orales:** disminución del efecto anticoagulante por aumento de su metabolismo hepático. Controlar con mayor frecuencia el tiempo de protrombina y adaptar la posología del anticoagulante durante el tratamiento con fenobarbital y hasta 8 días después de su suspensión.

**Antidepressivos imipraminicos:** estos antidepressivos pueden precipitar la aparición de crisis convulsivas generalizadas. Se recomienda supervisión clínica y evaluar necesidad eventual de aumento de dosis del anticonvulsivante.

**Ciclosporina:** por extrapolación a partir de la rifampicina: disminución de las concentraciones plasmáticas del inmunodepresor y de su eficacia debido al aumento de su metabolismo hepático.

**Corticoides** (gluco y mineralocorticoides, por vía general, excepto hidrocortisona como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison): disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia de los corticoides por aumento de su catabolismo hepático.

**Digoxina:** disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia de la digoxina (aumento de su metabolismo hepático). Es aconsejable realizar un seguimiento clínico, ECG y, eventualmente, controlar los valores en sangre de digoxina. De ser necesario, ajustar la dosis de digoxina durante y luego del tratamiento con fenobarbital o cambiar por digoxina, que sufre menor metabolización hepática.

**Dihidropiridinas:** disminución de las concentraciones plasmáticas de la dihidropiridina durante el tratamiento con fenobarbital y luego de su suspensión. Se recomienda control clínico y adaptación eventual de la posología durante el tratamiento con fenobarbital y luego de su retiro.



# BETA

TECNOLOGÍA  
FARMACEUTICA  
INNOVADORA

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Daniel H. Ventura - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 8.878.

Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 -

Parque Industrial - La Rioja.

265710-e

**Disopiramida:** disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del antiarrítmico (aceleración de su metabolismo hepático). Se recomienda seguimiento clínico, ECG y, eventualmente, control de las concentraciones plasmáticas de disopiramida. Si fuera necesario, adaptación de la posología de disopiramida durante el tratamiento con fenobarbital y luego de su suspensión.

**Doxiciclina:** disminución de las concentraciones plasmáticas de la doxiciclina por aumento de su metabolismo hepático. Vigilancia clínica y ajuste de dosis si fuera necesario.

**Estrógenos y progestágenos (no anticonceptivos):** disminución de la eficacia de los estrógenos o progestágenos por aumento de su metabolismo hepático. Ajuste de dosis durante y luego de la administración de fenobarbital.

**Folatos:** disminución de la concentración plasmática de fenobarbital por aumento de su metabolismo (los folatos actúan como cofactores enzimáticos). Monitoreo clínico y ajuste de dosis de fenobarbital durante y luego del tratamiento con folatos.

**Hormonas tiroideas:** riesgo de hipotiroidismo clínico en pacientes hipotiroides, por aumento del catabolismo de la T<sub>3</sub> y de la T<sub>4</sub>. Vigilancia de los niveles plasmáticos de T<sub>3</sub> y de T<sub>4</sub> y ajuste de dosis de las mismas, si es necesario, durante el tratamiento con fenobarbital y luego de su suspensión.

**Quinidina, hidroquinina:** disminución de las concentraciones plasmáticas de quinidina y de su eficacia antiarrítmica por aumento de su metabolismo hepático. Se recomienda seguimiento clínico, ECG y, eventualmente, control de las concentraciones plasmáticas de quinidina. Si fuera necesario, adaptación de la posología de quinidina durante el tratamiento con fenobarbital y luego de su suspensión.

**Ifosfamida:** riesgo de aumento de la neurotoxicidad por incremento del metabolismo hepático de la ifosfamida por acción del fenobarbital. En caso de tratamiento previo a la quimioterapia con fenobarbital, vigilancia clínica y adaptación de la posología del quimioterápico.

**Itraconazol:** disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del itraconazol.

**Metadona:** mayor riesgo de depresión respiratoria que puede ser fatal en caso de sobredosis. Además, disminución de las concentraciones plasmáticas de metadona, con riesgo de aparición de un síndrome de abstinencia por aumento de su metabolismo hepático.

**Teofilina y aminofilina:** disminución de las concentraciones plasmáticas y de su actividad por aumento del metabolismo hepático de la teofilina. Control clínico y, si es necesario, determinación de teofilinemia y adaptación eventual de la posología de la teofilina durante y luego de la suspensión del tratamiento con fenobarbital.

**Zidovudina (por extrapolación a partir de rifampicina):** riesgo de disminución de la eficacia de la zidovudina por aumento de su metabolismo hepático. Control clínico regular.

#### 4 - Asociaciones a tener en cuenta

**Beta bloqueantes:** disminución de sus concentraciones plasmáticas y de sus efectos clínicos debido al aumento de su metabolismo hepático.

**Otros depresores del SNC:** derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos), benzodiazepinas, otros ansiolíticos no benzodiazepínicos, hipnóticos, antidepresivos sedativos, neurolepticos, antihistamínicos H<sub>1</sub>, antihipertensivos centrales, baclofeno, talidomida; potenciación de la depresión central.

**Carbamazepina:** disminución progresiva de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y de su metabolito activo, sin modificación aparente de su eficacia anticonvulsivante. A tener en cuenta, particularmente al momento de interpretar los valores de concentración plasmática.

**Metotrexate:** aumento de la toxicidad hematológica por inhibición de la dihidrofolato reductasa.

**Derivados morfínicos, benzodiazepinas:** riesgo de potenciación de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

**Fenitoína:** en caso de tratamiento previo con fenobarbital y adición de fenitoína, el aumento de las concentraciones plasmáticas de fenobarbital puede provocar signos de toxicidad (inhibición del metabolismo por competición). En caso de tratamiento anterior con fenitoína y adición de fenobarbital pueden presentarse diversas situaciones:

- Pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína (por aumento del metabolismo) sin que esta disminución afecte en forma desfavorable la actividad anticonvulsivante.

- Pueden aumentar las concentraciones de fenitoína (inhibición del metabolismo por competición).

Estas interacciones deberán tenerse en cuenta a la hora de interpretar los valores de concentraciones plasmáticas.

**Procarbazina:** aumento de las reacciones de hipersensibilidad (hipereosinofilia, rash) por aumento del metabolismo de la procarbazina.

#### Exámenes de laboratorio

Puede ser necesario la evaluación de los niveles séricos de fenitoína y/o fenobarbital para conseguir una dosificación adecuada.

#### Interacciones con drogas anécdotas de laboratorio

La fenitoína puede causar una disminución de los niveles séricos de PBI (protein-bound iodine); puede también causar valores más bajos que los normales en el dosaje de dexametasona y niveles más altos en la evaluación de glucosa, fosfatasa alcalina y gama-glutamil-transpeptidasa.

#### Carcinogénesis

Ver ADVERTENCIAS.

#### Embarazo

Una serie de comunicaciones sugieren la existencia de una asociación entre el uso de drogas antiepilépticas en mujeres y el incremento de la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos de estas mujeres. Los datos más completos se refieren a la fenitoína y fenobarbital, pero también se

están las drogas antiepilépticas más prescritas; estudios menos sistemáticos y comunicaciones aisladas sugieren una asociación similar con el uso de todas las drogas antiepilépticas conocidas.

Las comunicaciones que sugieren un incremento de malformaciones congénitas en niños de pacientes tratadas con drogas antiepilépticas, no pueden ser consideradas como adecuadas para probar la existencia de una relación causa-efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos para la obtención de datos de teratogénesis en humanos y tanto los factores genéticos como la enfermedad misma, pueden ser más importantes que la terapia en la génesis de las malformaciones congénitas. La gran mayoría de las madres bajo medicación antiepiléptica tienen hijos normales, y se debe tener en cuenta, que no se debe suspender la medicación antiepiléptica en pacientes en las que la droga se administra para prevenir convulsiones, debido al riesgo de desencadenarlas con la consiguiente hipoxia y peligro para la vida del feto. En casos individuales en los que, por severidad y frecuencia de los ataques, la suspensión del tratamiento no presupone un peligro serio para la paciente, se puede considerar la suspensión de la medicación antes y durante el embarazo, aunque no puede asegurarse que aún los ataques más leves no presupongan algún riesgo para el feto o embrión. Además de las comunicaciones de un incremento de la incidencia de malformaciones congénitas, tales como labio leporino o paladar hendido y malformaciones cardíacas en niños de mujeres tratadas con fenitoína, fenobarbital y otras drogas antiepilépticas, se ha comunicado más recientemente un síndrome fetal por hidantoínas. Este consiste en deficiencia del crecimiento prenatal, microcefalia y retardo mental en niños nacidos de madres que han recibido tratamiento con fenitoínas, barbitúricos, alcohol o trimetadiona. Sin embargo, todas estas características están interrelacionadas y frecuentemente asociadas con retardo del crecimiento uterino por otras causas.

Han existido comunicaciones aisladas de otros tumores malignos incluyendo neuroblastomas, en pacientes cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

En un gran porcentaje de las pacientes ocurre un incremento de los ataques durante el embarazo, debido a alteraciones de la absorción o metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de los niveles sanguíneos de la droga es especialmente útil en el manejo de la paciente epiléptica embarazada, como guía para el ajuste de la dosis. Sin embargo, es probable que luego del parto deba restaurarse la dosis original.

#### Recién nacidos

Se han comunicado defectos de la coagulación en las primeras 24 horas postparto, en niños nacidos de madres epilépticas tratadas con fenitoína o fenobarbital. Se ha demostrado que la vitamina K puede prevenir y corregir este defecto y su administración se ha recomendado a las madres antes del parto y al neonato luego del nacimiento. En esta población se ha descrito, asociado al tratamiento materno con antiepilépticos y especialmente con fenobarbital, un cuadro de rara presentación caracterizado por movimientos anormales y succión ineficaz durante el amamantamiento. También se han descrito perturbaciones del metabolismo fosfocálcico y de la mineralización ósea.

#### Lactancia

No se recomienda el amamantamiento por parte de mujeres en tratamiento con fenitoína y fenobarbital.

#### Niños

En niños bajo tratamiento con fenobarbital en forma crónica, se deberá realizar un tratamiento profiláctico contra el raquitismo (vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>).

#### Anianos

Disminuir la posología en pacientes ancianos.

#### Insuficiencia hepática

Se recomienda disminuir la posología en pacientes con insuficiencia hepática. (ver PRECAUCIONES).

#### Información para los pacientes

Los pacientes bajo medicación con fenitoína deben ser aconsejados acerca de la importancia de cumplir estrictamente con la dosificación y de informar al médico tratante acerca de cualquier inconveniente por el cual no sea posible la medicación oral, como por ejemplo durante cirugías. Se les debe aconsejar no utilizar otra droga ni bebidas alcohólicas sin consejo médico previo y llamar a su médico si aparecen erupciones cutáneas.

Se debe enfatizar en la importancia de una higiene dental adecuada con el objeto de minimizar las posibilidades del desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se han descrito asociadas al uso de fenitoína:

**Sistema nervioso central:** nistagmo, ataxia, alteraciones del habla disminución de la coordinación y confusión, cefaleas, nerviosismo transitorio, mareos. Más raramente se han comunicado disquisias, incluyendo corea, distonía, asterixis, similares a los inducidos por fenotiazinas y otros neurolepticos. En pacientes con terapia a largo plazo se han comunicado casos de neuropatía periférica predominantemente sensitiva.

**Aparato gastrointestinal:** náuseas, vómitos, constipación, hepatitis tóxica y daño hepático.

**Piel:** erupciones cutáneas escarlatiniformes o tipo sarampión. Menos frecuentemente dermatitis bullosa, purpúrica o exfoliativa, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

**Sistema hematopoyético:** trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancytopenia con o sin supresión de la médula ósea. Si bien se han comunicado casos de macrocitos y anemia megaloblástica, usualmente responden a la terapia con ácido fólico. Las linfadenopatías (local o generalizada) incluyen hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

**Tejido conectivo:** alteraciones de estructura facial, engrosamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertirociosis, enfermedad de Peyronie.

**Cardiovascular:** periarteritis nodosa.

**Sistema inmunológico:** síndrome de hipersensibilidad que puede incluir, pero no estar limitado a síntomas tales como: artralgia, eosinofilia, fiebre, disfunción hepática, linfadenopatía o erupción cutánea, lupus eritematoso sistémico y alteraciones de las inmunoglobulinas.

Las siguientes reacciones adversas se han descrito asociadas al uso de fenobarbital:

**Sistema nervioso:** somnolencia diurna, trastornos de la coordinación y del equilibrio, vértigos, cefaleas y trastornos del estado de ánimo.

**Piel:** reacciones alérgicas cutáneas (erupciones maculopapulosas de tipo escarlatiniforme), más frecuentemente en adolescentes que en adultos.

**Sistema hemolinfático:** anemia megaloblástica por carencia de ácido fólico.

#### SOBREDOSIFICACION

Los síntomas iniciales de la sobredosificación con fenitoína son: nistagmo, ataxia, y disartria. Otros signos son: temblor, hiperreflexia, letargia, hálita confusa, náuseas y vómitos. El paciente puede volverse comatoso e hipertenso. La muerte se debe a depresión respiratoria y circulatoria. Existen variaciones marcadas entre distintos individuos en lo que respecta a los niveles séricos de fenitoína asociados a signos de toxicidad. El nistagmo o mirada lateral y la ataxia aparecen usualmente a los 30 mcg/ml, la disartria y letargia suelen aparecer con concentraciones plasmáticas mayores de 40 mcg/ml. De todas maneras, se han comunicado valores tan altos como 50 mcg/ml, sin signos de toxicidad. Se han comunicado ingestas de hasta 25 veces la dosis terapéutica de fenitoína, con concentraciones de 100 mcg/ml, seguidas de recuperación total.

El tratamiento no es específico, ya que no existe un antídoto conocido. Se debe vaciar el estómago por lavado y se debe administrar carbón activado. Se deben vigilar cuidadosamente las funciones respiratoria, circulatoria y renal, empleando las medidas de soporte adecuadas. Se debe considerar la hemodiálisis, ya que la fenitoína no se encuentra completamente unida a proteínas plasmáticas. Se ha utilizado exanguinotransfusión en el tratamiento de niños intoxicados.

Luego de una ingesta masiva de fenobarbital, se presenta un cuadro caracterizado por náuseas, vómitos, cefaleas, obnubilación, confusión mental, coma y un síndrome neurovegetativo caracterizado por bradipnea irregular, obstrucción traqueobronquial e hipertensión arterial.

El tratamiento consiste en diuresis forzada, alcalinización de la orina, asistencia respiratoria y aporte de potasio.

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4382-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

#### PRESENTACION

Envases con 100 comprimidos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

#### MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).