

# LOTOQUIS® SIMPLE FENITOINA

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

## FORMULA

Cada comprimido contiene:	
Fenitoína cálcica .....	100 mg
Almidón de maíz, povidona, glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Antiepileptico. Anticonvulsivante.

## INDICACIONES

La fenitoína está indicada para el control de las crisis tónico-clónicas (gran mal) y parciales complejas. Pueden ser necesarias determinaciones de niveles séricos para ajuste de la dosis óptima.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

### Farmacocinética

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 hayan 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 pico indican el umbral del individuo para la aparición de reacciones adversas y deben ser obtenidos en el momento en el que se esperan los valores pico, lo que ocurre 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 estable, 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 la 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 ocurre 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 el resultante intoxicación, con aumentos de la dosis del 10 % o más.

### Farmacodinamia

La fenitoína puede ser útil en el tratamiento de la epilepsia. El sitio primario de acción parece ser la corteza motora, donde se 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 posttetánica a nivel sináptico. La pérdida de esta potenciación previene la detonación por parte del foco epileptógeno cortical de áreas corticales vecinas. La fenitoína reduce la actividad máxima de los focos cerebrales responsables de la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas (gran mal).

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

### Adultos:

Dosis inicial: puede variar entre 300 y 500 mg, repartidos en 2 o 3 tomas.

Dosis de mantenimiento: la mayoría de los pacientes requieren 300 mg por día, en 2 o 3 tomas.

### Niños:

4 a 7 mg por kg de peso y por día, repartidos en 2 o 3 tomas.

Estas dosis deben ajustarse en forma individual, mediante el control de los niveles plasmáticos de la droga. Rango terapéutico útil: de 10 a 20 mcg/ml.

## CONTRAINDICACIONES

La fenitoína está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la fenitoína u otras hidantoínas. Bradirritmias u otros trastornos de la conducción cardíaca. Porfirias. Insuficiencia hepática o renal. Insuficiencia respiratoria severa.

## ADVERTENCIAS

La suspensión abrupta de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar las crisis. Cuando el médico tratante considere la necesidad de cambiar la dosificación, interrumpir el tratamiento o cambiar la fenitoína por otro anticonvulsivante, deberá efectuarse gradualmente. Si surgiera hipersensibilidad o reacciones alérgicas, puede ser necesario efectuar una sustitución más rápida por otra medicación, en cuyo caso la sustitución debe efectuarse con otra droga perteneciente a un grupo químico distinto. Una serie de comunicaciones sugieren que existe relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local 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 y se deben dedicar todos los esfuerzos para 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.

**Uso en embarazo:** una serie de comunicaciones sugieren la existencia de una asociación entre el uso de drogas anti-epilépticas en mujeres y el incremento de la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos de estas mujeres. Los datos más completos se refieren a fenitoína y fenobarbital, pero también son éstas las drogas antiepilepticas más prescritas; estudios menos sistemáticos y comunicaciones aisladas sugieren una asociación similar con el uso de todas las drogas antiepilepticas conocidas.

Las comunicaciones que sugieren un incremento de malformaciones congénitas en niños de pacientes tratadas con drogas antiepilepticas, 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 antiepileptica tienen hijos normales y se debe tener en cuenta que no se debe suspender la medicación antiepileptica 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. 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 y otras drogas antiepilepticas, se ha comunicado más recientemente un síndrome fetal de hidantoínas. Este consiste en deficiencia del crecimiento prenatal, microcefalia y retardo mental en niños nacidos de madres que han recibido tratamiento con fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadona. 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. Se han comunicado defectos neonatales de la coagulación en las primeras 24 horas, en niños nacidos de madres epilépticas tratadas con fenitoína o fenobarbital. Se ha demostrado que la



# BETA

TECNOLOGIA  
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 19.721.

Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 -

Parque Industrial - La Rioja.

255715-g

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.

#### 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 (sarampiónosa y escarlatiniforme) se puede recomenzar la terapia una vez que esta erupción haya desaparecido completamente. Si reaparece la erupción se encuentra contraindicada la fenitoína. La fenitoína se encuentra contraindicada en pacientes que han tenido hipersensibilidad a 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 en 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 metabólicas y se deben efectuar los diagnósticos apropiados. 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 observan valores séricos sostenidos de fenitoína por encima de los rangos apropiados pueden aparecer estados confusionales conocidos como "delirium", "trastornos psicóticos" o "encefalopatías", 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.

**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 sus médicos 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.

**Exámenes de laboratorio:** puede ser necesario la evaluación de los niveles séricos de la fenitoína para conseguir una dosificación adecuada.

**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, dicumarol, disulfiram, estrógenos, etosuximida, flouxetina, antagonistas H<sub>2</sub>, halotano, isonicácida, metilfenidato, fenotiazinas, fenilbutazona, salicilatos, succinimidas, sulfonamidas, tolbutamida, trazodona.

**2- Drogas que pueden disminuir los niveles séricos de la fenitoína:** carbamazepina, alcoholismo crónico, reserpina y sucralfato. Algunas formas de clorhidrato de molindona 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 anti-depresivos 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, digitoxina, doxiciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, quinidina, rifampicina, teofilina, vitamina D.

**Interacciones con drogas/análisis 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 metapirona y niveles más altos en la evaluación de glucosa, fosfatasa alcalina y gama-glutamil-transpeptidasa.

**Carcinogénesis:** ver ADVERTENCIAS.

**Embarazo:** ver ADVERTENCIAS.

**Lactancia:** no se recomienda el amamantamiento por parte de mujeres en tratamiento con fenitoína, ya que esta droga parece ser excretada en la leche en bajas concentraciones.

#### REACCIONES ADVERSAS

**Sistema nervioso central:** nistagmo, ataxia, alteraciones del habla, disminución de la coordinación y confusión, cefaleas, nerviosismo transitorio, mareos. Más raramente se han comunicado disinesias, 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 y necrólisis epidérmica tóxica.

**Sistema hematopoyético:** trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Si bien se han comunicado casos de macrocitosis 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, hipertricosis y 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.

#### SOBREDOSIFICACION

Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son: temblor, hiperreflexia, letargia, habla 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 en los que pueden aparecer signos de toxicidad. El nistagmo o mirada lateral aparece usualmente a los 30 mcg/ml, la ataxia 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 tomas de hasta 25 veces la dosis terapéutica con concentraciones de 100 mcg/ml, seguidas de recuperación total.

El tratamiento es inespecífico, 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 la intoxicación en niños.

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 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

#### PRESENTACIONES

Envases con 50 y 100 comprimidos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

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

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

Fecha de la última revisión: 10.97.