



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Fenitoína Suspensión Oral,
Fenitoína Cápsulas
Fecha de CDS que reemplaza: 19 de Noviembre de 2015
Fecha Efectiva: 15 de Junio de 2016
Versión CDS: 12.0 +13.0

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

Cápsulas: EPAMIN
Suspensión oral: EPAMIN

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La fenitoína sódica es un fármaco anticonvulsivo que se relaciona con los barbitúricos por su estructura química, pero tiene un anillo de cinco miembros. El nombre químico es 5,5-difenil-2,4-imidazolidinadiona.

Cada cápsula de fenitoína sódica, para administración oral, contiene 100 mg de fenitoína sódica.

Cada 100 mL de suspensión contienen 2.5 g de fenitoína.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas
Suspensión oral.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Anticonvulsivante.

La fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y parciales complejas (psicomotores, del lóbulo temporal) y para la prevención y tratamiento de crisis convulsivas ocurridas durante o después de neurocirugías.

4.2 Posología y Método de Administración

Generalidades

Las cápsulas de fenitoína y la solución para inyección están formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína, es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL [pediátrica] y 125 mg/5 mL). Como existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto

formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

En todas las formulaciones orales para proveer el beneficio máximo, se debe individualizar la dosificación. En algunos casos podrían necesitarse determinaciones de niveles séricos del medicamento, para realizar ajustes de dosificación óptimos. El control óptimo, sin síntomas de toxicidad, se logra frecuentemente con niveles séricos en el rango 10- mcg/mL y 20 mcg/mL, aunque algunos casos de epilepsia tónico-clónica (gran mal) leves, se podrían controlar con niveles séricos inferiores de fenitoína. Para el alcance de los niveles séricos en estado estacionario con la dosis recomendada, se requiere un período de 7 a 10 días y por este motivo las modificaciones de la dosis (aumento o disminución), no se deben efectuar en intervalos más cortos que 7 siete a 10 días.

La suspensión oral de fenitoína no es para uso parenteral.

Dosificación en Adultos

Dosificación diaria dividida

Para los comprimidos o cápsulas orales, los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con 300 mg al día, divididos en tres dosis iguales, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria estará en el rango de 300 mg a 400 mg diarios, divididos en tres o cuatro dosis iguales, respectivamente. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 600 mg.

Método de administración: Exclusivamente vía oral

Para la suspensión oral, los pacientes que no han recibido tratamiento previo con fenitoína, deben ser iniciados con 125 mg (5 mL) de 125mg/5mL suspensión, tres veces diariamente, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 625 mg (25 mL).

Dosis oral de carga en pacientes adultos en ausencia de emergencia

En aquellos adultos que requieran, en ausencia de emergencia, un alcance rápido de niveles séricos en estado estacionario, o en quienes no es deseable la administración intravenosa, se puede usar una dosis de carga de fenitoína. Este régimen de dosificación se debe reservar para pacientes que se encuentren en una instalación clínica u hospitalaria, donde exista el acceso al monitoreo de los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de alguna enfermedad hepática o renal, no deberían recibir el régimen de dosis de carga oral.

La dosis de carga oral recomendada, es 1 g de fenitoína dividido en tres dosis (400 mg, 300 mg y 300 mg), administradas con intervalos de 2 horas. Veinticuatro horas después de la dosis de carga, se instituye la dosis de mantenimiento normal, con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

Dosificación pediátrica

Para cápsulas inicialmente 5 mg/Kg/día, divididos en dos o tres dosis iguales, con individualización subsiguiente de la dosis hasta un máximo de 300 mg diarios. Usualmente se recomienda una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg a 8 mg/Kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes, podrían requerir la dosis mínima de los adultos (300 mg/día). Si la dosis diaria no puede dividirse en partes iguales, la dosis más alta se debe administrar por la noche, antes de acostarse.

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso.**

Pacientes geriátricos: En pacientes geriátricos la depuración de fenitoína se disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menos frecuentes (ver Sección 5.2 Propiedades Farmacodinámicas – Poblaciones especiales – Edad).

4.3 Contraindicaciones

La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo y en período de lactancia, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La co-administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso

Generales

La fenitoína no es eficaz para crisis de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

La fenitoína no se puede discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un *status epiléptico*. Cuando a juicio del médico tratante surja la necesidad de reducir la dosis, discontinuación o sustitución por otra medicación anticonvulsivante alternativa, la implementación debe ser gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento podría deberse a una disponibilidad limitada de enzimas y a la ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingestión aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones

plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes anti-epilépticos en diversas indicaciones. Una meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con antiepilépticos para cualquier indicación deben controlarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos :

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron fatales o amenazaron la vida. Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas de órganos, como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgia, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas. Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas serias

La fenitoína puede causar eventos adversos serios, raros tales como: dermatitis exfoliativa, Síndrome de Steven- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de **Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos** (ver Sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS**) y debe consultar a su médico de manera inmediata cuando observe cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash ha desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de antígenos leucocitarios humanos HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia china asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de SJS y/o NET.

Lesión Hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado Hepatitis tóxica y daño hepático, los que raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con **Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos** (ver Sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS**).

Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar tempranamente síntomas de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, varía desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser discontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

El riesgo de hepatotoxicidad y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Sistema Hematopoyético

Las complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos fatales, se produjeron ocasionalmente con relación a la administración de fenitoína. Se incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Se han producido varios reportes que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo la hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la manifestación de una linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición, de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático, podría producirse con o sin síntomas y signos semejantes a los de HSS/DRESS (ver Sección 4.4 **Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos**). En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las crisis usando medicamentos anticonvulsivantes alternativos.

Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoína,

podría ocurrir una disminución del control de las crisis.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o, rara vez, como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto Metabólico

En virtud de reportes aislados que han asociado a la fenitoína con exacerbación de la porfiria, se debe tener precaución cuando se use el medicamento en pacientes que padezcan esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia, resultante de los efectos inhibitorios del fármaco sobre la liberación de la insulina. En los pacientes diabéticos, la fenitoína también podría aumentar los niveles séricos de glucosa.

Efecto Musculoesquelético

Se cree que la Fenitoína y otros anticonvulsivantes, que han demostrado inducir la enzima CYP450, afectan el metabolismo mineral óseo de manera indirecta mediante el aumento del metabolismo de la vitamina D3. La utilización a largo plazo de fenitoína en pacientes epilépticos tratados de manera crónica se ha asociado con un incremento del riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, fracturas óseas, hipocalcemia e hipofosfatemia. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Información para el Paciente que usa Formulación Oral de Fenitoína

Los pacientes que estén tomando fenitoína, deben ser advertidos de la importancia de adherirse estrictamente al régimen de dosificación prescrito y de informar a su médico sobre cualquier condición clínica que les impida tomarse oralmente el medicamento en la forma prescrita - por ejemplo, una cirugía, etc.

Se les debe informar a los pacientes la necesidad de emplear un dispositivo de medida exacto cuando se usa la suspensión oral.

A los pacientes también se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos, ni bebidas alcohólicas, sin recibir primero asesoría médica.

Los pacientes deben recibir instrucciones de llamar a su médico, en caso de desarrollar rash cutáneo.

Se debe enfatizar la importancia de mantener una buena higiene dental, con el fin de minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones con fármacos

La fenitoína está extensamente ligada a las proteínas de suero o plasma y es propensa al reemplazo de competencia. La fenitoína es metabolizada por enzimas hepáticas de citocromo (CYP) P450 CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones con fármacos inhibitorios porque está sujeta al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos importantes en las concentraciones de fenitoína

circulante e intensificar el riesgo de toxicidad con fármacos.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizantes de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Existen varios fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectados por la fenitoína. Las determinaciones de niveles séricos por fenitoína son especialmente útiles cuando existe la sospecha de posibles interacciones con fármacos. A continuación se presenta una lista de las interacciones de fármacos más comunes.

Medicamentos que podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína

En la Tabla 1 se resumen las clases de medicamentos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína.

Tabla 1 Medicamentos que Potencialmente Podrían Aumentar los Niveles Séricos de la Fenitoína:

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como)^a
Alcohol (ingestión aguda)	
Analgésicos / Agentes antiinflamatorios	Azapropazona Fenilbutazona Salicilatos
Anestésicos	Halotano
Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol Sulfametoxazol trimetoprima Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivos	Felbamato Oxcarbazepina Valproato sódico Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazolvoriconazol
Antineoplásicos	Capecitabina Fluorouracil
Benzodiazepinas / Agentes psicotrópicos	Cordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio	Amiodarona

/Agentes cardiovasculares	Dicumarol Diltiazem Nifedipina Ticlopidina
Antagonistas-H ₂	Cimetidina
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglicemiantes orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

^a Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

Medicamentos que podrían disminuir los niveles plasmáticos de la fenitoína

La Tabla 2 resume las clases de medicamentos que potencialmente disminuirían los niveles plasmáticos de la fenitoína:

Tabla 2 Medicamentos que Pueden Disminuir los Niveles Plasmáticos de Fenitoína

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina Rifampicina
Anticonvulsivos	Vigabatrina
Agente antineoplásico	Bleomicina Carboplatina Cisplatino Doxorubicina Metotrexato
Agentes antiulcerosos gástricos.	Sucralfato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes Hiperglicemiantes	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

^a Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

El clorhidrato de molindona contiene iones calcio, que podrían interferir con la absorción de la fenitoína. Los horarios de la ingestión de la fenitoína y de las preparaciones que contengan de calcio, incluyendo las preparaciones antiácidas que contengan calcio, deben distanciarse para prevenir problemas en la absorción.

Medicamentos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína

La Tabla 3 resume las clases de medicamentos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína:

Tabla 3 Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivos	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico Ácido valproico
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

^a Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden ser alterados por la fenitoína

La Tabla 4 resume las clases de medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos, podrían ser alterados por la fenitoína:

Tabla 4 Medicamentos Cuyos Niveles Sanguíneos y/o Efectos, Podrían ser Alterados por la Fenitoína

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Anticonvulsivos	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valporato sódico Ácido valproico
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido
Antirretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir

	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina Mexiletina Nicardipina Nimodipina Nisoldipina Quinidina Verapamilo
Corticosteroides	
Anticoagulantes Cumarínicos	Warfarina
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales
Agentes hiperglicemiantes	Diazóxido
Fármacos inmunosupresores	
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opiáceos	Metadona
Agentes hipoglicemiantes orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos / Antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D

^a Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

Aunque no es una interacción medicamentosa verdadera, los antidepresivos tricíclicos podrían precipitar crisis convulsivas en pacientes susceptibles y la dosificación de la fenitoína podría requerir ajustes.

Interacción con Preparaciones para Alimentación Enteral /Nutricionales

Reportes de la literatura sugieren que los pacientes que reciben preparaciones de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales relacionados, tienen niveles plasmáticos de fenitoína inferiores a los esperados. Esto sugeriría por lo tanto, que la fenitoína no se debería administrar

concomitantemente con una preparación de alimentación enteral. En estos pacientes podría ser necesario un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio y de niveles de fármacos

La fenitoína podría causar disminución de los niveles séricos del yodo unido a proteínas (PBI). También podría producir valores inferiores a los esperados, en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína podría aumentar los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar las velocidades metabólicas de calcio sanguíneo y glucosa sanguínea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

La fenitoína no ha tenido efecto directo en la fertilidad en estudios en animales.

Uso en el Embarazo

La fenitoína atraviesa la placenta.

Varios reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivos por mujeres con epilepsia y una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos nacidos de estas mujeres. La información es más extensa en lo que respecta a la fenitoína y el fenobarbital, pero éstos también son los fármacos anticonvulsivos prescritos más comúnmente. Un número menor de reportes sistemáticos o anecdóticos, sugieren una posible relación semejante con el uso de todos los fármacos anticonvulsivos conocidos.

Los reportes que sugieren una frecuencia más alta de defectos congénitos entre los hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos, no se pueden considerar adecuados para probar una relación definitiva de causa y efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos, para la obtención de datos adecuados de la teratogenicidad de este fármaco en humanos. Los factores genéticos, o la afección epiléptica misma, podrían ser causas más importantes, que la misma farmacoterapia, de los defectos congénitos. La gran mayoría de las madres tratadas con medicación anticonvulsivo, dan a luz recién nacidos normales. Es importante señalar, que los fármacos anticonvulsivos no deben ser descontinuados en aquellas pacientes que los toman para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar *status epiléptico* acompañado por hipoxia y posible amenaza para la vida. En los casos individuales, donde la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la supresión de la medicación no plantee una amenaza seria para las pacientes, se podría considerar la discontinuación del fármaco antes y durante el embarazo, aunque no se puede establecer con alguna confianza que aún las convulsiones leves no representen algún riesgo para el embrión o el feto en desarrollo. El médico prescriptor deberá tomar en cuenta estas consideraciones, para el tratamiento o asesoramiento de mujeres epilépticas con potencial reproductivo.

Además de los reportes de una frecuencia más alta de malformaciones congénitas como labio/paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivos, se han producido reportes de un síndrome hidantoínico fetal. Este consiste en deficiencia en el crecimiento fetal, microcefalia y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadiona. Sin embargo, todas estas características están interrelacionadas y frecuentemente se asocian con retraso del crecimiento intrauterino por otras causas.

Se han producido algunos reportes aislados de malignidades, incluso de neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

Una elevada proporción de las pacientes, presentan aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas durante el embarazo, a causa de la alteración de la absorción o el metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones séricas de fenitoína es especialmente útil en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada, como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente estará indicada la restauración de la dosis original después del parto.

Se han reportado defectos neonatales de la coagulación dentro de las primeras 24 horas, en bebés nacidos de madres epilépticas recibiendo fenobarbital y/o fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto y se recomienda administrársela a la madre antes del parto y al neonato después del nacimiento.

La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos

Uso en Madres en Período de Lactancia

No se recomienda la lactancia materna del infante, para las mujeres que estén tomando este fármaco, ya que aparentemente la fenitoína se secreta en bajas concentraciones en la leche humana. La concentración de la fenitoína en la leche materna, es aproximadamente una tercera parte de la concentración plasmática materna correspondiente.

4.7 Efectos sobre la Habilidad para Manejar y Uso de Máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de no manejar vehículos automotores u operar maquinaria potencialmente peligrosa, hasta que estén seguros de que esta medicación no afectará su capacidad para desempeñarse en esas actividades.

4.8 Efectos Indeseables

Se informó acerca de las siguientes reacciones adversas con fenitoína (frecuencia desconocida; no es posible estimarse con los datos disponibles):

El Organismo como un Todo: Reacción anafilactoide y anafilaxis.

Sistema Nervioso Central: Las reacciones adversas en este sistema corporal son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Entre las reacciones se incluyen nistagmo, ataxia, trastornos del habla (disartria), coordinación disminuida y confusión mental. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en casos de niveles elevados de fenitoína y/o durante el uso de fenitoína a largo plazo. (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso – Efecto en el Sistema Nervioso Central**).

También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo pasajero, contracciones motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.

Rara vez se han producido reportes de disquinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por las fenotiazinas y otros medicamentos neurolépticos.

En pacientes recibiendo tratamiento prolongado con fenitoína, se ha observado una polineuropatía periférica predominantemente sensorial.

Sistema del Tejido Conectivo: Tosquedad de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie.

Sistema Gastrointestinal: Trastorno hepático agudo, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náusea y constipación. (Ver la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso – Lesión hepática**).

Sistema Hematopoyético: Se han reportado complicaciones hematopoyéticas, algunas veces fatales, en asociación con la administración de la fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. También ha ocurrido macrocitosis y anemia megaloblástica. Se ha reportado linfadenopatías, incluyendo hiperplasia benigna de ganglio linfático, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso– Sistema Hematopoyético**).

Sistema Inmunológico: HSS/DRESS () (ver Sección 4.4 **Advertencias especiales y precauciones para su uso – Síndrome de hipersensibilidad/ Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos** , lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas).

Sistema Dermatológico: Las manifestaciones dermatológicas, acompañadas algunas veces por fiebre, han incluido rash escarlatiniformes o morbiliformes. Lo más común, es un rash morbiliforme (tipo-sarampión); los otros tipos de dermatitis se han visto más raramente. Otras formas más serias, que podrían ser fatales, han incluido dermatitis bulosas, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, síndrome de SJS y NET. (Véase la Sección **4.4– Advertencias y precauciones especiales de uso – Reacciones Dermatológicas graves**).

Sentidos Especiales: Alteración del gusto.

Sistema musculoesquelético: Se ha asociado fracturas y osteomalacia con el uso a largo plazo (más de 10 años) de fenitoína en pacientes con epilepsia crónica. También se ha reportado osteoporosis y otros desórdenes del metabolismo óseo tales como: hipocalcemia, hipofosfatemia y disminución de los niveles de metabolitos de vitamina D.

4.9 Sobredosificación

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. En adultos, la dosis letal se ha estimado en 2 g a 5 g. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, letargo, trastornos del habla, visión borrosa, náusea, vómito. El paciente se puede tornar comatoso e hipotenso. La muerte se debería a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen diferencias marcadas entre los individuos, con respecto a los niveles séricos de fenitoína existentes cuando ocurre la toxicidad. El nistagmo de la mirada lateralmente aparece usualmente a 20 mcg/mL y la ataxia a 30 mcg/mL. La disartria y el letargo, aparecen cuando la concentración sérica es >40 mcg/mL, pero se ha reportado una concentración tan alta como 50 mcg/mL, sin toxicidad evidente. Ha ocurrido la ingesta de cantidades tan altas como 25 veces la dosis terapéutica, resultantes en una concentración sérica > 100 mcg/mL, con recuperación completa posterior. Se han reportado atrofia y disfunción cerebelosa irreversible.

Tratamiento

El tratamiento es inespecífico, ya que no existe un antídoto conocido.

Se debe vigilar cuidadosamente el funcionamiento adecuado de los sistemas respiratorio y circulatorio, implementando las medidas de soporte que sean necesarias. Se podría considerar una hemodiálisis, ya que la fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado la trasfusión de intercambio completo, en el tratamiento de intoxicación severa en pacientes pediátricos.

En los casos de sobredosificación aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

La fenitoína es un medicamento anticonvulsivo, que puede ser útil en el tratamiento de la epilepsia. Su principal sitio de acción es aparentemente la corteza motora, donde inhibiría la expansión de la actividad epiléptica. Posiblemente, al promover la salida de sodio de las neuronas, la fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad causada por estimulación excesiva o los cambios ambientales capaces de reducir el gradiente del sodio en la membrana, lo que va a disminuir el umbral de acción, para así reducir la hiperexcitabilidad de estas neuronas. Esto incluye la reducción de la potenciación postetánica a nivel de las sinapsis. La fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tallo cerebral, que son responsables de la fase tónica de las crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La fenitoína es un ácido débil y tiene una hidrosolubilidad limitada, aún en el intestino. El compuesto tiene un proceso de absorción lento y algo variable, después de su administración oral. Una vez que se absorbe completamente, es distribuido rápidamente hacia todos los tejidos.

La vida media plasmática de la fenitoína en el hombre es de 22 horas en promedio, con un rango entre 7 a 42 horas. Los niveles terapéuticos en estado estacionario se alcanzan entre 7 y 10 días después de iniciado el tratamiento, con las dosis recomendadas de 300 mg/día. Para formulaciones orales de fenitoína, el nivel pico se presenta 1½ a 3 horas después de su administración. La fenitoína tiene un volumen de distribución aparente de 0,6L/kg y se une en alta proporción (90%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Los niveles de fenitoína libre podrían verse alterados en los pacientes cuyas características de unión a las proteínas difieren de las normales. La fenitoína se distribuye hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR), saliva, semen, líquidos gastrointestinales, bilis y leche materna. La concentración de la fenitoína en el LCR, cerebro y saliva, se aproxima al nivel de fenitoína libre en el plasma.

La fenitoína es biotransformada en el hígado por metabolismo oxidativo. Las vías principales involucran 4-hidroxilación, que explica el 80% de todos los metabolitos. La CYP2C9 interpreta el papel principal en el metabolismo de la fenitoína (90% de la depuración intrínseca neta), mientras que el CYP2C19 se involucra en menor grado en este proceso (10% de la depuración intrínseca neta). Esta contribución relativa del CYP2C19 al metabolismo de la fenitoína, podría sin embargo aumentar aún más las concentraciones de la fenitoína.

Como los sistemas citocromos involucrados en la hidroxilación de la fenitoína en el hígado, se saturan en concentraciones séricas altas, incrementos pequeños en la dosis de la fenitoína podrían aumentar la vida media y producir aumentos muy sustanciales en los niveles séricos, cuando estos se encuentran en o por encima del límite superior del rango terapéutico. Con un aumento de 10% o más en la dosis, el nivel en el estado estacionario podría encontrarse aumentado desproporcionadamente, con la intoxicación resultante. Se ha demostrado que la depuración de la fenitoína se podría ver deteriorada por los inhibidores del CYP2C9, tales como la fenilbutazona y el sulfafenazol. Se evidenció un deterioro de la depuración, en pacientes que recibieron inhibidores del CYP2C19, como la ticlopidina.

La mayor parte del fármaco se excreta en la bilis como metabolitos inactivos, que luego son reabsorbidos desde el tracto intestinal y se eliminan en la orina, parcialmente por filtración glomerular, pero principalmente, por secreción tubular. Menos del 5% de la fenitoína se excreta en forma inalterada.

En la mayoría de los pacientes que mantienen un estado estacionario, se alcanzan niveles de fenitoína estables en suero. Puede existir una amplia variabilidad entre pacientes en los niveles séricos de fenitoína, con dosis equiparables. Los pacientes con niveles séricos inusualmente bajos, podrían ser incumplidores del tratamiento o hipermetabolizadores de la fenitoína. Los niveles inusualmente elevados, resultarían de enfermedades hepáticas, deficiencia enzimática congénita o interacciones del medicamento resultantes en una interferencia metabólica. Los pacientes con amplias variaciones en los niveles séricos de fenitoína, a pesar de recibir las dosis usuales, representan un problema clínico difícil. La determinación de los niveles en suero en estos pacientes, puede ser particularmente útil. Cuando se requiera, estos niveles se deben obtener por lo menos 7-10 días después de iniciado el tratamiento, de algún cambio en la dosificación o de la adición o, por el contrario, el retiro de algún medicamento en el régimen, para permitir el alcance del equilibrio o estado estacionario. Los niveles valles obtenidos inmediatamente antes de la siguiente dosis programada del paciente, proporcionan información sobre el rango de los niveles clínicamente eficaces y confirman el cumplimiento por parte del paciente. Los niveles picos del medicamento, obtenidos en el tiempo que se espera la concentración máxima o pico, indicarían un umbral individual para el surgimiento de efectos secundarios relacionados con la dosis.

Interacción Farmacocinética

La administración conjunta de nelfinavir tabletas (1.250 mg dos veces al día) con fenitoína cápsulas (300 mg una vez al día), no cambió la concentración plasmática del nelfinavir. Sin embargo, la administración conjunta del nelfinavir, redujo los valores de ABC de la fenitoína (total) y de la fenitoína libre en 29% y 28%, respectivamente.

Poblaciones especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso** - General.

Edad: La depuración de fenitoína tiende a disminuir con el incremento de la edad (20% menos en pacientes mayores de 70 años de edad en relación a aquellos pacientes de 20 – 30 años de edad). Los requerimientos de dosis de fenitoína son altamente variables y deben ser individualizados (ver sección **4.2 Posología y método de administración** – Posología en poblaciones especiales – Pacientes geriátricos).

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis

En un estudio transplacentar y en adultos, de carcinogenicidad la fenitoína se administró en dieta de 30 a 600 ppm a ratones y 240 a 2400 ppm a ratas. Los tumores hepatocelulares se incrementaron con las dosis más altas en ratas y ratones. En estudios adicionales, ratones recibieron 10 mg/kg, 25 mg/kg, o 45 mg/kg y ratas recibieron 25 mg/kg, 50 mg/kg o 100 mg/kg en la dieta durante 2 años. Los tumores hepatocelulares en ratones se incrementaron con la dosis de 45 mg/kg. No se observó aumento en la incidencia de tumores en ratas. Estos tumores en roedores son de importancia clínica desconocida.

Los estudios de toxicidad genética demostraron que la fenitoína no era mutagénica en bacterias o en células de mamíferos *in vitro*. Es clastogénica *in vitro* pero no *in vivo*.