



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Fenitoína Sódica Inyectable

Fecha de CDS que reemplaza: 19 de Julio de 2017

Fecha Efectiva: 13 Septiembre 2017

Versión CDS: 20.0

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

EPAMIN®

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La fenitoína sódica es un fármaco anticonvulsivante 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 sódica.

Cada 5 mL de la solución estéril, contienen 250 mg de fenitoína sódica.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticonvulsivante.

La fenitoína está indicada para el control de convulsiones generalizadas tónico-clónicas (gran mal) y para la prevención y tratamiento de convulsiones ocurridas durante o después de neurocirugías y/o lesiones graves en la cabeza.

4.2 Posología y método de administración

Generalidades

Las cápsulas y la solución inyectable de fenitoína están formuladas con la sal sódica de la fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína, es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL (pediátrica) y 125 mg/5 mL) y en fenitoína tabletas. 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.

Pudiesen ser necesarias las determinaciones de niveles séricos, para lograr ajustes de dosificación óptimos.

El control óptimo, sin síntomas clínicos de toxicidad, se logra frecuentemente con niveles séricos en el rango 10 mcg/mL y 20 mcg/mL.

La fenitoína parenteral se puede administrar como una inyección en bolo intravenoso (IV) lento o mediante una infusión IV. La rápida infusión puede estar asociada con eventos cardiovasculares adversos (ver Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de utilización**).

Debido a los riesgos de toxicidad cardíaca y local asociados con el uso de fenitoína intravenosa, la fenitoína oral debe ser usada siempre que sea posible.

Si se administra en forma diluida, fenitoína parenteral debe diluirse con solución salina normal. La fenitoína parenteral no se debe añadir a dextrosa o a soluciones que contienen dextrosa debido al potencial de precipitación.

Debido al riesgo de toxicidad local, la fenitoína intravenosa debe administrarse directamente en una vena central o periférica grande mediante un catéter de calibre grande. Antes de la administración, deberá someterse a prueba la permeabilidad del catéter IV con un lavado de solución salina estéril. Después de cada inyección de fenitoína parenteral deberá realizarse un lavado con solución salina estéril a través del mismo catéter para evitar la irritación venosa local debido a alcalinidad de la solución (Ver 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización, Toxicidad Local (incluido el Síndrome del Guante Morado)**).

Administración en Bolo

Un bolo parenteral de fenitoína debe ser inyectado lentamente, sin exceder 50 mg/min en los adultos, usando una vena grande y una aguja de calibre grande o un catéter intravenoso. Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

Administración por Infusión

Para administrarla por infusión, la fenitoína parenteral se debe diluir en 50-100 mL de solución salina normal, de forma que la concentración final de fenitoína en la solución no exceda 10 mg/mL. La administración se debe iniciar inmediatamente después de preparar la mezcla y se debe completar en el lapso de una hora (la mezcla para infusión no se debe refrigerar). Se debería usar un filtro en-línea (0,22-0,50 micrones). Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

La dosis no debe exceder 50 mg/minuto, intravenosamente en los adultos, y no debe exceder 1 - 3 mg/kg/minuto en los neonatos y niños o 50 mg/minuto, el que sea más lento. Existe un margen relativamente pequeño entre las dosis del efecto terapéutico completo y las dosis mínimas tóxicas de este fármaco (Véase la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – Generales).

En las ocasiones que se pudiese requerir la administración intramuscular (por ej. en el postoperatorio de pacientes comatosos), se debe administrar una dosis intramuscular suficiente para mantener el nivel sérico dentro del rango terapéutico. Cuando se reasuma la dosificación oral después del uso IM, la dosis oral se debe ajustar para compensar la absorción IM lenta y continua, para así evitar síntomas de toxicidad. Para evitar la acumulación del fármaco debida a

la absorción desde depósitos musculares, se recomienda que durante la primera semana de regreso a la fenitoína oral, se disminuya la dosis a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis IM).

Status Epiléptico

En adultos se debe administrar una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg por inyección intravenosa lenta, con una velocidad que no exceda 50 mg / minuto (esto requeriría aproximadamente 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe estar seguida por una dosis de mantenimiento oral o intravenosa de 100 mg, cada 6-8 horas.

La absorción de la fenitoína en los neonatos y niños, podría ser poco confiable después de la administración oral. Una dosis de carga intravenosa de 15-20 mg/kg de fenitoína, usualmente producirá concentraciones séricas dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (10-20 mcg/mL). El fármaco se debe inyectar lentamente por vía intravenosa, a una velocidad que no exceda 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto, el que sea más lento.

Es esencial el monitoreo continuo del electrocardiograma y de la presión sanguínea. El paciente debe ser observado para identificar signos de depresión respiratoria. Se recomienda la determinación de los niveles séricos de fenitoína, cuando se use la fenitoína para manejar un *status epiléptico*, así como el establecimiento subsiguiente de la dosis de mantenimiento.

Otras medidas incluirían la administración concomitante de una benzodiazepina intravenosa, como el diazepam, o de un barbitúrico intravenoso de acción corta, que se requieren para un control más rápido de las convulsiones, en virtud de la lenta velocidad de administración requerida por la fenitoína.

Si la administración de la fenitoína parenteral no elimina las convulsiones, se debería considerar el uso de otros agentes anticonvulsivantes, barbitúricos, anestesia general u otras medidas apropiadas.

La administración intramuscular no se debe emplear para el tratamiento del *status epiléptico*, ya que el alcance de concentraciones picos podría requerir hasta 24 horas (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización– Generales**).

Neurocirugía

Dosis profiláctica - 100 a 200 mg (2 a 4 mL) intramuscularmente, con intervalos de aproximadamente 4 horas durante la cirugía y continuándola durante el período postoperatorio. Cuando se requiera la administración intramuscular en un paciente previamente estabilizado por vía oral, es necesario realizar ajustes compensatorios de la dosis, para mantener los niveles séricos terapéuticos. Cuando se use la vía intramuscular, el fármaco se debe administrar en inyección intramuscular profunda. Para mantener dichos niveles, se requiere una dosis intramuscular que sea 50% mayor que la dosis oral que se estaba usando. Cuando el paciente retorne a la administración oral, la dosis debe ser disminuida en un 50% de la dosis oral original durante una semana, para prevenir niveles séricos excesivos debidos a la liberación sostenida desde los sitios del tejido intramuscular.

Si el paciente requiriese más de una semana de fenitoína IM, se deberían explorar otras vías de administración, como sería la intubación gástrica. Para períodos de tiempo menores de una semana, el paciente que viene de recibir administración IM debe recibir ahora la mitad de la dosis oral original, durante el mismo período de tiempo durante el cual recibió la fenitoína IM. El monitoreo de los niveles séricos, ayudará a prevenir una caída por debajo del rango

subterapéutico. Las determinaciones de los niveles séricos son especialmente útiles, cuando se sospechen posibles interacciones de fármacos.

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización.

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

Hipersensibilidad a la fenitoína, o sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas.

Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo y tercer grado y en los pacientes con síndrome Adams-Stokes.

La administración concomitante de fenitoína con delavirdina está contraindicada 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. Embarazo, Lactancia, Trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización

Embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

Generales

La fenitoína no es eficaz para convulsiones de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, convulsiones 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.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso intravenoso de este fármaco, son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Podría ocurrir hipotensión cuando se administra el fármaco rápidamente por vía intravenosa. La velocidad de administración es muy importante; no debe exceder 50 mg/minuto en los adultos y 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto (el que sea más lento).en los neonatos y niños. A estas velocidades, la toxicidad estaría minimizada.

Usualmente ocurre hipotensión, cuando este fármaco se administra por vía intravenosa.

La vía intramuscular no está recomendada para el tratamiento del *status epiléptico* ya que no

es posible alcanzar niveles séricos confiables de fenitoína dentro del rango terapéutico, con las dosis y los métodos de administración usados ordinariamente. En el tratamiento del *status epileptico* se prefiere la vía intravenosa, debido a la demora que ocurre en la absorción de la fenitoína cuando se administra intramuscularmente.

Los antiepilépticos no se pueden discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un *status epileptico*. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de reducir la dosis, discontinuación o sustitución por otra medicación antiepiléptica 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 fármaco antiepiléptico 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 se podría deber a una disponibilidad limitada de enzimas y ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta 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.

Varios informes de casos individuales han sugerido que puede existir un incremento, aunque muy raro, en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad, incluido exantema cutáneo y hepatotoxicidad, en pacientes de raza negra.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un 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 Anti-epilépticos 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.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico

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

Efecto Cardiovascular

Se puede producir hipotensión. Se han reportado reacciones cardiotóxicas severas y muertes con arritmias, incluida bradicardia, de depresión auricular y ventricular y fibrilación ventricular. En algunos casos, las arritmias cardíacas han producido paros cardíacos/asistolia y muerte. Las complicaciones severas se han evidenciado generalmente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos. También se han informado eventos adversos cardíacos en adultos y niños sin enfermedad subyacente o comorbilidades con las dosis y tasas de infusión recomendadas. Por lo tanto, es necesario monitorear cuidadosamente la actividad cardíaca (incluida la respiratoria) cuando se administran dosis de carga I.V. de fenitoína.-Reducción en la tasa de administración o discontinuación de la dosis puede ser necesaria- La fenitoína se debe administrar con precaución en pacientes con hipotensión y/o insuficiencia severa del miocardio.

Toxicidad Local (incluido el Síndrome del Guante Púrpura)

Se ha presentado irritación e inflamación del tejido blando en el sitio de inyección con y sin extravasación de fenitoína intravenosa.

Después de la inyección intravenosa periférica de fenitoína se han reportado edema, decoloración y dolor distal en el lugar de inyección (descritos como “síndrome del guante morado”). La irritación del tejido blando puede variar desde dolor leve a la palpación a necrosis extensa y desprendimiento de piel. El síndrome podría no desarrollarse durante varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser espontánea, se ha presentado necrosis de la piel e isquemia de las extremidades que han requerido intervenciones tales como fasciotomías, injerto de piel y, en casos raros, amputación.

Deberá evitarse la administración inapropiada, incluida la inyección subcutánea o perivascular.

La administración intramuscular de fenitoína puede producir dolor, necrosis y formación de abscesos en el sitios de inyección (ver **4.2. Posología y método de administración**).

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

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o la 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 mortales o amenazaron a 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 artralgias, 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 anticonvulsivantes 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 graves

La fenitoína puede causar eventos adversos serios, raros tales como: Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- 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 HSS/DRESS (ver Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de utilización** – HSS/DRESS) y deben consultar a su médico de manera inmediata cuando observen 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 graves 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 del antígeno leucocitario humano 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 asiática 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, se podría asociar con el desarrollo de Eritema Multiforme, y/o Síndrome de Stevens-Johnson y/o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

Lesión Hepática

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

Se han reportado hepatitis tóxica y daño hepático, 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 HSS/DRESS (ver Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de utilización** – HSS/DRESS). Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar síntomas precoces de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, ha variado desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser retirada inmediatamente y nunca administrada 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

Complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos mortales, se produjeron ocasionalmente en el caso de 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 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, se podría producir con o sin síntomas semejantes a los de HSS/DRESS (Ver Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de utilización** – HSS/DRESS). 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 convulsiones 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 los convulsiones.

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 porfiria, se debe tener precaución cuando se use el fármaco 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 de glucosa.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformación congénitas y otros resultados adversos de desarrollo (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia)

Información para el PacienteA los pacientes se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos, ni bebidas alcohólicas, sin recibir primero asesoría médica. La importancia de la buena higiene dental debe resaltarse para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

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

Se debe realizar la educación adecuada a pacientes y familiares acerca de la importancia de la adherencia e informar los cambios en las condiciones de administración, conocer signos y síntomas de toxicidad (hematológicas, dermatológicas, hipersensibilidad o hepática) y reportar

de inmediato, sin importar la severidad. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia.

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Interacciones con fármacos

La fenitoína está extensamente ligada a las proteínas de suero o plasma y es propensa al desplazamiento competitivo. 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 por el fármaco.

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

Son varios los fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectadas por la fenitoína. Las determinaciones de los niveles séricos de fenitoína, son especialmente útiles cuando se sospecha de alguna interacción de fármacos.

A continuación se presenta una lista de las interacciones más comunes de fármacos.

Fármacos que podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína

La Tabla 1 resume las clases de fármacos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína:

Tabla 1 Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos de Fenitoína

Clases de Fármacos	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

Anticonvulsivantes	Felbamato Oxcarbazepina Valproato sódico Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Antineoplásicos	Fluorouracilo Capecitabina
Benzodiazepinas /Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipina Ticlopidina
Antagonistas-H ₂	Cimetidina
Inhibidores de la de HMG-CoA reductasa	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglucemiantes orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Se deben consultar las etiquetas de los medicamentos individuales.

Fármacos que podrían disminuir los niveles séricos de la fenitoína

La Tabla 2 resume las clases de fármacos que potencialmente disminuirían los niveles séricos de la fenitoína:

Tabla 2 Fármacos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína

<u>Clases de fármacos</u>	<u>Fármacos en cada clase (Tales como)</u> ^a
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Rifampicina Ciprofloxacina
Anticonvulsivantes	Vigabatrina
Agentes antineoplásico	Bleomicina Carboplatino

	Cisplatino Doxorubicina Metotrexato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes Hiperglucemiantes	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Se deben consultar las etiquetas de los medicamentos individuales.

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

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

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

Tabla 3 Fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína

<u>Clases de fármacos</u>	<u>Fármacos en cada clase (Tales como)</u> ^a
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico Ácido valproico
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Deben ser consultadas las etiquetas de los medicamentos individuales.

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

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

Tabla 4 Fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos que pueden ser alterados por la fenitoína

<u>Clases de fármacos</u>	<u>Fármacos en cada clase (Tales como)</u> ^a
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Anticonvulsivantes	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 Disopiramida Mexiletina Nicardipino Nimodipino Nisoldipino Quinidina Verapamilo
Corticosteroides	
Anticoagulantes Cumarínicos	Warfarina
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver sección 4.4 y 4.6)
Agentes hiperglicemiantes	Diazóxido
Agentes bloqueadores neuromusculares	Acuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opiáceos	Metadona
Agentes hipoglicemiantes orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos / Antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Ácido Fólico	Ácido Fólico

^a Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Deben ser consultadas las etiquetas de los medicamentos individuales.

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

Interacciones con Pruebas de Laboratorio de fármacos

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En estudios con animales, la fenitoína no tuvo ningún efecto directo en la fertilidad.

Uso en el Embarazo

La fenitoína atraviesa la placenta humana.

Varios reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes por mujeres con epilepsia y una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos nacidos de estas mujeres. Un número menor de reportes sistemáticos o anecdóticos, sugieren una posible relación semejante con el uso de todos los fármacos anticonvulsivantes 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 los fármacos en humanos. Los factores genéticos, o la afección epiléptica misma, podrían ser causas más importantes que la farmacoterapia, de los defectos congénitos. La gran mayoría de las madres tratadas con medicación anticonvulsivante, dan a luz infantes normales. Es importante señalar, que los fármacos anticonvulsivantes no deben ser discontinuados en aquellas pacientes que los toman para prevenir convulsiones 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 desde 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 tener en cuenta estas consideraciones, para el tratamiento o asesoramiento de mujeres epilépticas con potencial reproductivo.

Además de los reportes de una mayor frecuencia de malformaciones congénitas tales como labio/paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivantes, se han producido reportes de un síndrome hidantoínico fetal. Este consiste en rasgos faciales dismórficos, hipoplasia en uñas y dedos, deficiencia en el crecimiento prenatal (incluyendo 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.

La fenitoína solo debe utilizarse en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas si el beneficio potencial supera el riesgo. Cuando sea apropiado aconseje a las mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil acerca de tratamientos alternativos.

Una elevada proporción de las pacientes, presentan aumento de la frecuencia de las convulsiones 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 en especial 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 que están 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 alumbramiento y al neonato después del parto.

Las mujeres en edad fértil que no están planeando un embarazo, deben ser informadas sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. La fenitoína puede resultar en un fracaso del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5 **Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**).

La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos.

Uso en Madres en Período de Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de no manejar vehículos u operar maquinaria potencialmente peligrosa, hasta que estén seguros de que esta medicación no afectará su capacidad para involucrarse 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):

Sistémicos: Reacción anafilactoide y anafilaxis.

Sistema Cardiovascular: Se ha observado paro cardíaco/asistolia, bradicardia e hipotensión (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – Efecto General y Cardiovascular**).

Sistema Nervioso Central: Las reacciones adversas en este sistema corporal son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, trastornos del habla, 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 utilización – 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 la fenotiazina y otros fármacos neurolépticos.

En pacientes que están recibiendo tratamiento a largo plazo 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 estreñimiento (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – Lesión Hepática**).

Sistema Hematopoyético: Se han reportado ocasionalmente 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 utilización – Sistema Hematopoyético**).

Sistema Inmunológico:(HSS/DRESS) (ver Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de utilización – Síndrome de Hipersensibilidad / Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos**), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas.

Sitio de Inyección: Se han reportado irritación local, inflamación, sensibilidad, necrosis y desprendimiento de piel, con y sin la extravasación de la fenitoína intravenosa. Se han reportado también edema, decoloración y dolor distal al sitio de inyección (descritos como “síndrome del guante morado”) (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – Toxicidad Local (incluido el Síndrome del Guante Morado)**).

Investigaciones: Prueba de la función tiroidea anormal

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 vesiculares, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – Reacciones dermatológicas graves**).

Sentidos Especiales: Alteración del gusto.

4.9 Sobredosificación

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. En adultos, la dosis letal se ha estimado en 2 a 5 gramos. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, letargo, trastornos del habla, visión borrosa, náusea, y 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 lateral 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 ingestión de cantidades tan altas como 25 veces la dosis terapéutica, resultantes en una concentración sérica >100 mcg/mL, con recuperación completa. 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 e implementar las medidas de soporte que sean necesarias. Se podría considerar la hemodiálisis, ya que la fenitoína no se une en un 100% a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado la transfusión de intercambio completo en el tratamiento de intoxicación severa en pacientes pediátricos.

En los casos de sobredosificación aguda, se debe tener en mente la posibilidad de la presencia de otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), incluido el alcohol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La fenitoína es un medicamento anticonvulsivante, 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. Esto incluye la reducción de la potenciación postetánica a los niveles sinápticos. La fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tallo cerebral, que son responsables de la fase tónica de las convulsiones 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. Después de la administración intramuscular, la absorción de fenitoína es más lenta que la absorción después de la administración oral, debido a la pobre hidrosolubilidad del compuesto y a la posibilidad de su precipitación en el sitio de inyección.

La vida media plasmática de la fenitoína en el hombre es de 22 horas en promedio, con un rango de 7 a 42 horas. 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. La vía principal involucra 4-hidroxilación, la cual incluye al 80% de todos los metabolitos. El CYP2C9 juega el papel más importante 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.

Debido a que los sistemas citocromo involucrados en la hidroxilación de la fenitoína en el hígado, son saturables a 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. Se ha demostrado que la depuración de la fenitoína podría verse 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.

Cuando los pacientes se cambian de la administración oral a la intramuscular (IM), puede ocurrir una caída de los niveles séricos de la fenitoína. Esta caída se debe a una menor absorción, comparada con la de la administración oral, debido a la pobre hidrosolubilidad de la fenitoína y a su posible precipitación en el sitio de inyección. La administración intravenosa es la vía preferida para producir niveles séricos terapéuticos rápidos.

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 área bajo la curva (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 **Advertencias y precauciones especiales de utilización** - 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 de carcinogenicidad transplacentaria en adultos, la fenitoína se administró en la dieta de 30 a 600 ppm en ratones y 240 hasta 2.400 ppm para ratas. Los tumores hepatocelulares aumentaron en las dosis más altas en ratones y ratas. En estudios adicionales, los ratones recibieron 10 mg / kg, 25 mg / kg, o 45 mg / kg, y las ratas recibieron 25 mg / kg, 50 mg / kg, o 100 mg / kg en la dieta durante 2 años. Los tumores hepatocelulares en ratones aumentaron a 45 mg / kg. No se observaron aumentos en la incidencia de tumores en las ratas. Estos tumores en roedores tienen importancia clínica incierta.

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

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Precauciones especiales para la disposición y otra manipulación

Para un solo uso. Una vez abierto, el producto no utilizado debe desecharse.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar material particulado y cambio de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Ambas formas, no-diluida y la mezcla de infusión, son adecuadas para el uso, mientras permanezcan sin turbidez y precipitación.

La mezcla diluida para infusión (fenitoína más solución salina normal), no debe ser refrigerada. Si la fenitoína parenteral no-diluida se refrigera o congela, se podría formar un precipitado; éste se disolverá de nuevo después que la solución adquiera la temperatura ambiente, en cuyo caso el producto seguiría siendo adecuado para usarlo. Se puede desarrollar una coloración amarillenta; sin embargo, esto no tiene ningún efecto sobre la potencia de la solución.

6.2 Incompatibilidades

La fenitoína parenteral no debe adicionarse a dextrosa o soluciones que contienen dextrosa debido al potencial de precipitación.