

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

EPAMM 125 mg/5 mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La fenitoína 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-imidazolidinona. Cada 5 mL de suspensión oral contiene 125 mg de fenitoína.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

La fenitoína está indicada para el control de crisis generalizadas tónico-clónicas (gran mal) y parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal) y para la prevención y tratamiento de crisis recurrentes durante o después de neurocirugías. La fenitoína también se ha usado en el tratamiento de neuralgia del trigémino.

4.2 Posología y Método de Administración

Generalidades

Las cápsulas de fenitoína se formulan con la sal sódica de la fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína es usada en la suspensión de fenitoína (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. Para todas las formulaciones orales se debe individualizar la dosificación para proveer el beneficio máximo. 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 mg/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 de 7 a 10 días.

FENITOÍNA SUSPENSIÓN ORAL NO ES PARA USO PARENTERAL.

Dosificación para Epilepsia en Adultos

Dosificación diaria estándar

Para la suspensión oral, debe iniciarse con 125 mg (5 mL) de la suspensión de 125 mg/5 mL, tres veces diariamente en pacientes que no han recibido tratamiento previo con fenitoína, 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 requieren, 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 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 restaura la dosis de mantenimiento normal, con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

Dosificación Pediátrica para Epilepsia

Para la suspensión oral, inicialmente 5 mg/kg/día dividido en dos o tres dosis (iguales con individualización subsecuente de la dosis hasta un máximo de 300 mg/día). 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).

Dosificación para Neuralgia del Trigémino en Adultos

No se ha establecido la dosis clínicamente eficaz en estudios clínicos. En la literatura se ha reportado dosis divididas de 300-500 mg al día en adultos. Se debe ajustar la dosis con base en la respuesta clínica. Se recomienda la determinación de niveles de fenitoína sérica. El nivel de fenitoína total no debe sobrepasar 20 mg/mL.

Dosificación en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su 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 Farmacocinéticas – 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 hidantoinas.

La coadministración de fenitoína con divalproína está contraindicada debido a la posible pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a divalproína o a la fase de inhibidores de la transcripción inversa no análogos de los nucleósidos. Contraindicado en el embarazo y cuando se supone su existencia y durante la lactancia.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

Generales

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

La fenitoína no está indicada para crisis debidas a hipoglucemia 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 crisis, incluido un status epilepticus. Cuando a juicio del médico surge la necesidad de reducir la dosis, discontinuar o sustituir 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 anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoinas. Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento podría deberse a una deficiencia de enzimas y 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 de fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoproteïnemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe basarse en 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

La ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de ensayos aleatorios controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo para la fenitoína.

Efectos cardíacos

Se han notificado casos de bradicardia y asistolia/paro cardíaco, más comúnmente en asociación con la toxicidad de la fenitoína (ver Sección 4.9 Sobredosificación), pero también a las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

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

El síndrome de hipersensibilidad (HS) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se ha comunicado en pacientes que toman anticonvulsivos, incluida la fenitoína. Algunos de estos episodios han sido mortales o potencialmente mortales.

Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción cutánea y/o linfadenopatía, conjuntamente con afectación de otro sistema de órganos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis, miositis o mononitosis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a los de una infección vírica aguda. Otras manifestaciones frecuentes son artralgia, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas es usualmente de 2 a 4 semanas pero se han reportado en individuos recibiendo anticonvulsivante por 3 o más meses. Si se discuten tales signos o síntomas, el paciente debe evaluarse de inmediato.

La fenitoína se debe suspender si no es posible establecer una causa distinta para los signos o síntomas. Los pacientes con alto riesgo de desarrollar HSS/DRESS incluyen pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros anticonvulsivos), pacientes con antecedentes familiares de este síndrome y pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en individuos previamente sensibilizados.

Reacciones cutáneas graves

La fenitoína puede causar reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés) raras tales como pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP por sus siglas en inglés) (ver Sección 4.8 Efectos Indeseables – Sistema Dermatológico), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS, las cuales pueden ser fatales. Aunque estas reacciones serían en piel pueden ocurrir sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta a la aparición de erupciones cutáneas y otros síntomas de HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso – Síndrome de hipersensibilidad/Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) y deben buscar atención médica inmediatamente cuando se observe algún síntoma o signo indicativo. El médico debe aconsejar a su paciente de discontinuar el tratamiento si se presenta erupción cutánea. Si la erupción cutánea es de tipo moderado (como el escarlamón o escarlatiforme), la terapia puede ser resuspendida después de que la erupción cutánea ha desaparecido completamente. Si la erupción cutánea reaparece después de la reanudación del tratamiento se contraindica fenitoína en el futuro. El riesgo de reacciones cutáneas graves y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína podría ser más alto en pacientes de raza negra.

En estudios en pacientes con ancestros chinos se ha encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B*1502, una variación alélica heredada del gen HLA-B, en pacientes que usan otra carbamazepina. Evidencia limitada sugiere que HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo de desarrollar SSJ/NET en pacientes con ancestros asiáticos que toman fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo a la fenitoína. Se debe considerar evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo a la fenitoína, en pacientes positivos de HLA-B*1502 cuando terapias alternativas estén de otra manera igualmente disponibles.

Los reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, imidación crónica y discontinuación gradual de corticosteroides, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica.

Angiodema

Se ha reportado angiodema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe suspender la fenitoína inmediatamente si aparecen síntomas de angiodema, como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias superiores (ver Sección 4.8 Efectos Indeseables – Sistema Inmunológico).

Lesión Hepática

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

Se han reportado hepatitis tóxica y daño hepático, que a menudo 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 podrían relacionarse con HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso – Síndrome de hipersensibilidad/Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos). Los pacientes con deterioro de la función hepática, de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos podrían presentar síntomas tempranos 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 discontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

El riesgo de hepatotoxicidad y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína podría ser más alto en pacientes de raza negra.

Sistema Hematopoyético

Se ha comunicado en ocasiones complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos mortales, asociadas con la administración de fenitoína. Estas incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin mielosupresión.

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 esta condición de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático, podría producirse con o sin síntomas semejantes a HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales 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 fármacos anticonvulsivantes alternativos.

Si ocurren en macrocitos 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 merma 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 distorsión o temblor irreversible y/o atrofia del cerebro. 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 medicamento en pacientes que padecan esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglucemia, 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.

Efecto Musculoesquelético

Se piensa que la fenitoína y otros anticonvulsivantes que han mostrado que inducen a la enzima CYP450, afectan indirectamente el metabolismo mineral del hueso incrementando el metabolismo de la vitamina D. Esto puede conducir a una deficiencia de vitamina D y a elevar el riesgo de osteomalacia, fracturas de hueso, osteoporosis, hipocalcemia e hipofosfatemia en pacientes epilépticos crónicos tratados.

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 malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo (ver Sección 4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

Información para el paciente que usa una 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 recomendar a los pacientes usar un dispositivo de medida exacto cuando usen la formulación de 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 una erupción/sarpullido en la piel. 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 y Otras Formas de Interacción

Interacciones con otros fármacos: La fenitoína está extensamente ligada a las proteínas séricas y plasmáticas y es propensa al desplazamiento competitivo. La fenitoína es metabolizada por enzimas hepáticas del citocromo (CYP) P450, CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones medicamentosas inhibitorias ya que está sujeta a un metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones de fenitoína circulante e intensificar el riesgo de toxicidad medicamentosa.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas farmacometabolizantes y podría reducir el nivel 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. La determinación de niveles séricos de la fenitoína es particularmente útil si se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

Fármacos que podrían incrementar los niveles séricos de la fenitoína

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

CLASES DE FÁRMACOS	FÁRMACOS EN CADA CLASE (COMO TALES) *
Alcohol (ingestión aguda)	
Analgésicos/Agentes antiinflamatorios	Azapropazona Fenilbutazona Salicilatos
Anestésicos	Halógenos
Agentes antibacterianos	Clorfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametazol Sulfametoxazol- trimetoprima Sulfafenzol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivantes	Felbamato Oxcarbazepina Valproato sódico Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Felbamato Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketocoazol Micozazol Voriconazol
Agentes antineoplásicos	Capecitabina Fluorouracil
Benzodiazepinas/Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Diazepam Difenhidramina Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio/Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumanoil Diltiazem Nifedipino Nifedipino Ticlopidina
Antagonistas-H ₂	Omeprazol
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Medicamentos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglucemiantes orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

*Esta lista no pretende ser incluyente o completa. La información para prescribir de los medicamentos individuales debe ser consultada.

Fármacos que podrían disminuir los niveles plasmáticos de la fenitoína

La Tabla 2 resume las clases de fármacos que podrían potencialmente disminuir los niveles plasmáticos de la fenitoína.

CLASES DE FÁRMACOS	FÁRMACOS EN CADA CLASE (COMO TALES) *
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina Rifampicina
Anticonvulsivantes	Vigabatrina
Agentes antineoplásicos	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorubicina Metotrexato
Agentes antiulcerosos	Sucralfato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nefinavir Zidovudina
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes hiperglucemiantes	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

*Esta lista no pretende ser incluyente o completa. La información para prescribir de los medicamentos individuales debe ser consultada.

El dicitrato 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 con calcio, incluyendo las preparaciones antiácidas que contienen calcio, deben distanciarse 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.

CLASES DE FÁRMACOS	FÁRMACOS EN CADA CLASE (COMO TALES) *
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico ^a Ácido valproico ^b
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenelzamina

*Esta lista no pretende ser incluyente o completa. La información para prescribir de los medicamentos individuales debe ser consultada.

* El valproato sódico y el ácido valproico son medicamentos similares. El término valproato se ha utilizado para representar estos medicamentos.

Fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos podrían 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. Fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos podrían ser alterados por la fenitoína**

CLASES DE FÁRMACOS	FÁRMACOS EN CADA CLASE (COMO TALES) *
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Anticoagulantes	Warfarina Apixobán Dabigatran Edoxabán Rivaroxabán
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valproato sódico ^b Ácido valproico ^c Lacosamida
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antiopióicos	Teniposido
Antirretrovirales	Taciquel Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Infinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina
Bloqueadores de los canales de calcio/Agentes cardiovasculares	Diltiazem Digoxina Disopiramida Mexiletina Nícaridipino Nimodipino Nisoldipino Quinidina Verapamil
Corticosteroides	
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver secciones 4.4 y 4.6)
Agentes hiperglucemiantes	Diazóxido
Medicamentos inmunosupresores	
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cesatrastaco Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opiáceos	Metadona
Agentes hipoglucemiantes orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos/Antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Ácido fólico	Ácido fólico

* Esta lista no pretende ser incluyente o completa. La información para prescribir de los medicamentos individuales debe ser consultada.

^b El valproato sódico y el ácido valproico son medicamentos similares. El término valproato se ha utilizado para representar estos medicamentos.

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

Hipерaromonia con el Uso Concomitante de Valproato

La administración concomitante de fenitoína y valproato se ha asociado con un mayor riesgo de hipерaromonia asociada a valproato. Los pacientes tratados concomitantemente con estos dos fármacos deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de hipерaromonia.

Interacción con Preparaciones para Alimentación Enteral/Nutricionales

Los 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 sugiere, 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 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 desoximetopona o metoprona. La fenitoína podría aumentar los niveles séricos de glucosa, fosfatos alcalinos y gamma-glutamilo transpeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar las pruebas bioquímicas 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 en humanos.

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. 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 en los hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos, no pueden considerarse 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 afectación epiléptica misma, podrían ser causas más importantes que la farmacodinamia, 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 anticonvulsivos no deben ser discontinuados en aquellos pacientes que los toman para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar status epiléptico acompañado por hipovía 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 los 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 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 las hijas de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivos, se han producido reportes de un síndrome hidantoinico fetal. Este consiste en rasgos faciales dismórficos, hipoplasia de uña y dígito, deficiencia en el crecimiento prenatal (incluyendo microcefalia) y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido fenitoína.

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

La fenitoína sí debe utilizarse en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas si el beneficio potencial supera el riesgo. Cuando sea apropiado aconsejar 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 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 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 recibiendo fenobarbital y/o fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto y se recomienda administrarla a las madres 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 Interacciones con Otros Productos y Otras Formas de Interacción). La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos.

Uso en Mujeres en Período de Lactancia

No se recomienda la lactancia materna 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 involucrarse en esas actividades.

4.8 Efectos Indeseables

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas con fenitoína (se desconoce su frecuencia, que no puede calcularse a partir de los datos disponibles):

Organismo Central: Reacción anafiláctica y anafilaxia

Sistema Nervioso Central: Las reacciones adversas en este sistema del organismo son frecuentes y generalmente relacionadas con la dosis. Incluyen náusea, ataxia, trastornos del habla, coordinación disminuida y confusión mental. Se ha reportado atrofia del cerebelo y se presenta más bien en casos de niveles elevados de fenitoína y/o uso de fenitoína a largo plazo (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso – Efecto sobre el Sistema Nervioso Central).

También se ha observado mareo, vértigo, inestabilidad, nebulismo pasajero, contracciones motoras, cefalea, parestesia y

somnolencia.

Rara vez se han producido reportes de disestesias inducidas por fenitoína, incluyendo Corea, distonia, temblor y asteróis, similares a las inducidas por la fenotiazina y otros fármacos neurolepticos.

En pacientes que reciben 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, hipertricois y enfermedad de Peyronie.

Sistema Gastrointestinal: Insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, lesiones hepáticas, vómito, náusea y estreñimiento (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su 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 han ocurrido macrocitos y anemia megaloblástica. Se ha reportado linfadenopatía, incluyendo hiperplasia benigna de ganglio linfático, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso – Sistema Hematopoyético). También se ha reportado agnosia pura de glóbulos rojos.

Sistema Inmunológico: HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso – Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periartritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas. Se ha reportado angioedema (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso – Angioedema).

Sistema Dermatológico: Las manifestaciones dermatológicas, acompañadas algunas veces por fiebre, han incluido erupciones/sarpullidos escarlatinosos o morbiliformes. Lo más común, es una erupción/sarpullido morbiliforme (tipo sarampión); los otros tipos de dermatitis se han visto más raramente. Otras formas más serias, que podrían ser fatales, han incluido dermatitis bullosas, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, ACEF, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso – Reacciones cutáneas graves). Se ha reportado urticaria.

Síntomas Especiales: Distorsión del sabor

Sistema Musculoesquelético: Fracturas de hueso y osteomalacia han sido asociadas con el uso a largo plazo (>10 años) de fenitoína por los pacientes con epilepsia crónica.

También se ha reportado osteoporosis y otros desórdenes del metabolismo de los huesos 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 náusea, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, adormecimiento, letargo, trastornos del habla, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente se puede tornar comatoso e hipotenso. Se han notificado casos de bradicardia y asistolia (paro cardíaco) (ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso – Efectos cardíacos). 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 náuseo de la mirada 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 ha reportado distonía y atrofia irreversible del cerebelo.

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 hemodilisis, ya que la fenitoína no se une completamente 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 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 expresión 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 postsináptica a nivel de las sinapsis. La pérdida de la potenciación postsináptica evita focos de convulsión cortical de la detonación de áreas corticales adyacentes. La fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tallo cerebral, que son responsables de la fase tónica de las crisis 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 distribuida rápidamente hacia todos los tejidos.

La vida media plasmática de la fenitoína en el hombre es de 22 horas en promedio, con un rango de 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 0.6 L/kg y se une en alta proporción (80%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina.

Los niveles de fenitoína libre pueden verse alterados en los pacientes cuyas características de unión a las proteínas difieren de las normales. La fenitoína se distribuye hacia el líquido cefalorraquídeo (LOR), saliva, semen, líquidos gastrointestinales, bilis y leche materna. La concentración de la fenitoína en el LOR, 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-hidroxlación, que explica el 80% de todos los metabolitos. El CYP2C9 interviene el papel principal en el metabolismo de la fenitoína (80% de la depuración intrínseca neta), mientras que el CYP2C19 se involucra 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 de citocromos involucrados en la hidroxlación 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 podría verse deteriorada por los inhibidores del CYP2C9, tales como la fenitiazona y el sulfafenazol. Se evidenció un aumento de los niveles de fenitoína libre en los pacientes que recibieron inhibidores del CYP2C19, como la itopridina. 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 más importantemente por secreción tubular. Menos del 5% de la fenitoína se excreta en forma inalterada.

En la mayoría de los pacientes mantenidos a una dosis estacionaria de una formulación oral, se alcanzan niveles de fenitoína estables en suero. Puede existir una amplia variabilidad entre pacientes en los niveles séricos de fenitoína con dosis equivalentes. Los pacientes con niveles séricos inusualmente bajos, podrían ser incomplicados del tratamiento o hipermetabolizadores de la fenitoína. Los niveles inusualmente elevados, resultarían de enfermedades hepáticas, deficiencia enzimática congénita o interacciones de fármacos resultantes en una interferencia metabólica. 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 deben obtenerse por lo menos 7 a 10 días después de iniciado el tratamiento, de algún cambio en la dosificación o del añadido o el retiro de algún medicamento en el régimen, para permitir el alcance del equilibrio o estado estacionario. Los niveles mínimos obtenidos inmediatamente antes de la siguiente dosis programada del paciente, proporcionarían información sobre el rango de los niveles séricos clínicamente eficaces y confirman el cumplimiento por parte del paciente. Los niveles poco del fármaco, 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 AUC de la fenitoína (libre) y de la fenitoína libre en 29% y 26%, respectivamente.

Publicaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso – Generales.

Estar: 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 – Dosificación en Poblaciones Especiales – Pacientes geriátricos).

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad

Carcinógenesis

En un estudio transplacentar y de carcinogenicidad 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, 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. PARTICULARIDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Lista de Excipientes

Benzato de sodio, ácido cítrico anhidro, carmelos de sodio, silicato de magnesio y aluminio, glicerol, polietileno 40, sacarosa, vainilina, sabor imitación plásmico, aceite de naranja, color amarillo No. 6 F.D.C., alcohol, agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Período de Validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones Especiales para Almacenaje

Conservarse a temperatura estable entre 15°C y 30°C. No congelar y proteger de la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños

6.5 Naturaleza y Contenido del Empaque

Presentación comercial: Frasco x 120 mL (125 mg/5 mL) + inserto.

6.6 Instrucciones de Uso y Manipulación

Ninguna.

Fabricado por: Pfizer S.A. de CV, Toluca – México

Importado y Distribuido por: Aspenpharma S.A. Quito – Ecuador

L.L.D. Ecu. COS/19.0. 15.Jul.2021_v1

Versión: Ene 2024

DP02061