

## Documento Local de Producto

**Título del Documento de Producto:** Fenitoína Suspensión Oral, Fenitoína Cápsulas  
**Fecha de CDS que reemplaza:** 19 de Octubre de 2018  
**Fecha Efectiva:** 15 de Julio de 2021  
**Versión CDS:** 19.0

### 1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

Cápsulas: EPAMIN  
Suspensión oral: EPAMIN

### 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La fenitoína sódica es un fármaco anticonvulsivante que se relaciona con la estructura química de los barbitúricos, 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 (psicomotoras, del lóbulo temporal) y para la prevención y tratamiento de crisis convulsivas ocurridas durante o después de neurocirugía.

#### 4.2 Posología y Método de Administración

##### Generalidades

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio de la forma farmacéutica de liberación inmediata a liberación prolongada de fenitoína sódica, y desde sales de sodio a formas ácido libre.

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.

Con todas las formulaciones orales, para proveer el beneficio máximo, se debe individualizar la dosificación. En algunos casos podrían necesitarse determinación de niveles séricos del medicamento, para realizar ajustes de dosificación adecuados. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/mL, el control óptimo, sin síntomas de toxicidad, se logra frecuentemente con estos niveles séricos, aunque algunos casos de epilepsia tónico-clónica (gran mal) leves, se podrían controlar con niveles séricos inferiores de fenitoína. Para alcanzar 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 menores de 7 a 10 días.

La suspensión oral de fenitoína no es para uso parenteral.

### **Dosificación en Adultos**

#### **Dosificación diaria dividida**

En el caso de las cápsulas orales, los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con dosis de 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 satisfactoria de mantenimiento 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 iniciar con dosis de 125 mg (5 mL) de la suspensión de 125mg/5mL, tres veces al día, 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 adultos que requieran alcanzar rápidamente niveles séricos en el estado estacionario, o en quienes la administración del medicamento por vía intravenosa no es deseable, se puede usar una dosis de carga de fenitoína para el inicio de la terapia no urgente. Este régimen de dosificación se debe reservar para pacientes que se encuentren en una institución clínica, donde exista monitoreo de los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de 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. La dosis de mantenimiento normal se instaure 24 horas después de la dosis de carga, con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

## **Dosificación pediátrica**

Para las cápsulas, la dosis inicial es 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.

Para la suspensión oral, inicialmente 5 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas en partes iguales con dosis posteriores individualizadas hasta un máximo de 300 mg diarios. Una dosis diaria de mantenimiento recomendada suele ser de 4 mg / kg a 8 mg / kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima para adultos (300 mg / día).

**Recién nacidos:** La absorción de fenitoína tras la administración oral en recién nacidos es impredecible, el metabolismo de la fenitoína puede estar disminuido. Por lo tanto, es especialmente importante monitorizar los niveles séricos de fenitoína en los recién nacidos.

## **Posología en Poblaciones Especiales**

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

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años): Igual que en el caso de los adultos, la dosis de fenitoína debe ajustarse según los requerimientos individuales de los pacientes, utilizando las mismas directrices. En pacientes de edad avanzada la depuración de fenitoína disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menores frecuentes (*ver Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones especiales – Edad*). Dado que los pacientes de edad avanzada suelen tener múltiples tratamientos con otros medicamentos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas.

### **4.3 Contraindicaciones**

La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas.

No se debe administrar en mujeres embarazadas y en período de lactancia, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La coadministración de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

### **4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso**

#### **Generales**

La fenitoína no es efectiva 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 suspender abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un *status epileptico*. Cuando a juicio del médico tratante surja la necesidad de reducir la dosis, suspender o sustituir por otra medicación anticonvulsivante alternativa, la implementación debe instaurarse gradualmente. 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.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. 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. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico.

Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si se presentan de forma leve o si ocurren después de la utilización prolongada.

### **Suicidio**

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo 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 en 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.

## **Efectos cardiacos**

Casos de bradicardia y asístole/paro cardiaco han sido reportados, más frecuentemente asociados con la toxicidad de la fenitoína (ver sección **4.9 Sobredosificación**), pero también en las dosis y niveles recomendados de 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 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 y 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 previamente (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 como reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) (ver sección **4.8 Efectos Indeseables**), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS 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 erupción. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash haya 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 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, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de SSJ y/o NET.

### **Angioedema**

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe discontinuar inmediatamente la fenitoína si ocurren síntomas de angioedema como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias (ver Sección **4.8 Efectos indeseables – Sistema Inmunológico**)

### **Lesión Hepática.**

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

Se han reportado casos de hepatitis tóxica y daño hepático los cuales 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 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 del tratamiento crónico con fenitoína en pacientes epilépticos 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.

### **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**).

### **Periodo Postparto**

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína in útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento del neonato y al neonato posterior al nacimiento. (ver sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**).

## **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 erupción cutánea.

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 unida a las proteínas plasmáticas 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 metabolizadoras 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 de la 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:**

<b>Clases de medicamentos</b>	<b>Fármacos en cada Clase (tales como)<sup>a</sup></b>
Alcohol (ingestión aguda)	
Analgésicos /	Azapropazona

Agentes antiinflamatorios	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 Miconazol Voriconazol
Antineoplásicos	Capecitabina Fluorouracil
Benzodiazepinas / Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipino Ticlopidina
Antagonistas-H <sub>2</sub>	Cimetidina
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	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

<sup>a</sup> Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos 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**

<b>Clases de medicamentos</b>	<b>Fármacos en cada Clase (tales como)<sup>a</sup></b>
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina Rifampicina
Anticonvulsivos	Vigabatrina
Agente antineoplásico	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorrubicina 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

<sup>a</sup> Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos 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 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**

<b>Clases de medicamentos</b>	<b>Fármacos en cada Clase (tales como)<sup>a</sup></b>
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivos	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico <sup>b</sup> Ácido valproico <sup>b</sup>

Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

<sup>a</sup> Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

<sup>b</sup> El valproato sódico y el ácido valproico son medicamentos similares. El término valproato se ha utilizado para representar estos medicamentos.

### **Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden 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 Medicamentos cuyos niveles sanguíneos y/o efectos, podrían ser alterados por la fenitoína**

<b>Clases de medicamentos</b>	<b>Fármacos en cada Clase (tales como) <sup>a</sup></b>
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Agentes anticoagulantes	Warfarina Apixabán Dabigatrán Edoxabán Rivaroxabán
Anticonvulsivos	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valporato sódico <sup>b</sup> Ácido valproico <sup>b</sup> Lacosamida
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido
Agentes antiagregantes plaquetarios	Ticagrelor
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	
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver secciones 4.4 y 4.6)
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
Ácido Fólico	Ácido Fólico

<sup>a</sup> Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

<sup>b</sup> 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 medicamentosa verdadera, los antidepresivos tricíclicos podrían precipitar crisis convulsivas en pacientes susceptibles y la dosificación de la fenitoína podría requerir ajustes.

### **Hiperamonemia con el uso concomitante de valproato**

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

## **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, 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-glutamyl 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 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 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 anticonvulsiva, dan a luz recién nacidos normales. Es importante señalar, que los fármacos anticonvulsivos no deben ser discontinuados en aquellas pacientes que los toman para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar *estatus 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 rasgos faciales dismórficos, hipoplasia de uñas y dedos, deficiencia en el

crecimiento fetal (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 sólo 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 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.

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 medicinales 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 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 han reportado las siguientes reacciones adversas relacionadas 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 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 especiales y precauciones para su uso – Efectos sobre 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 que están recibiendo tratamiento prolongado con fenitoína se ha observado que pueden presentar 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: Falla hepática aguda, 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 han 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**). También se ha informado de aplasia pura de glóbulos rojos.

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. Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Angioedema**)

Investigaciones: Prueba de la función tiroidea anormal

Sistema Dermatológico: Las manifestaciones dermatológicas, acompañadas algunas veces por fiebre, han incluido erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. Lo más común, es una erupción morbiliforme (tipo sarampión); los otros tipos de dermatitis se han visto más raramente. Otras formas más serias, que podrían ser fatales, incluye dermatitis bullosas, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, PEAG, síndrome de SJS y TEN. (Véase la Sección **4.4– Advertencias y precauciones especiales de uso – Reacciones Dermatológicas serias**). Se ha reportado urticaria.

Sentidos Especiales: Alteración del gusto.

Sistema musculoesquelético: Se han asociado fracturas y osteomalacia con el uso a largo plazo (> 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 y vómito. El paciente se puede tornar comatoso e hipotenso. Se han reportado casos de bradicardia y asístole/paro cardíaco (ver sección **4.4 Advertencias Especiales y Precauciones 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 nistagmo 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 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 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, lo que va a disminuir el umbral de acción, para así reducir la hiperexcitabilidad de estas neuronas. Esto incluye la reducción de la potenciación posttetánica a nivel de las sinapsis que impide que los focos convulsivos corticales interactúen con 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 convulsivas tónico-clónicas (gran mal).

### **5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

La fenitoína es un ácido débil y tiene 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 constituye 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 de 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 el riesgo de la intoxicación resultante. Se ha demostrado que la depuración de la fenitoína se podría ver alterada 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 una dosis constante de una formulación oral, se alcanzan niveles séricos estables de fenitoína. 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 no adherentes al tratamiento o hipermetabolizadores de la fenitoína. Los niveles inusualmente elevados, resultarían de enfermedades hepáticas, deficiencia enzimática congénita o interacciones farmacológicas 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 mínimos 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 desarrollo 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 - Generales**.

*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 transplacentario y de carcinogenicidad en adultos, la fenitoína se administró en la dieta a 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, 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 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*.**