



## **1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO**

EPAMIN Suspensión.

## **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-imidazolidinodiona.

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 (psicomotores, del lóbulo temporal) y para la prevención y tratamiento de crisis ocurridas 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 formularon con la sal sódica de la fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína, es usada en la suspensión, 125 mg/5 mL de fenitoína. 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, para realizar ajustes de dosificación óptimos. El control óptimo, sin síntomas de toxicidad, se logra frecuentemente con niveles séricos en el rango 10mcg/mL y 20 mcg/mL, aunque algunos casos de epilepsia tónico-clónica (gran mal) leves, se podrían controlar con niveles séricos inferiores de fenitoína. Para el alcance de los niveles séricos en estado estacionario con la dosis recomendada, se requiere un período de 7 a 10 días y por este motivo las modificaciones de la dosis (aumento o disminución), no se deben efectuar en intervalos más cortos que de 7 a 10 días.

FENITOÍNA SUSPENSIÓN ORAL NO ES PARA USO PARENTERAL.

## **Dosificación para Epilepsia en Adultos**

### ***Dosificación diaria dividida***

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

### ***Dosis oral de carga en pacientes adultos en ausencia de emergencia***

En aquellos adultos que requieran, en ausencia de emergencia, un alcance rápido de niveles séricos en estado estacionario, o en quienes no es deseable la administración intravenosa, se puede usar una dosis de carga de fenitoína. Este régimen de dosificación se debe reservar para pacientes que se encuentren en una instalación clínica u hospitalaria, donde exista acceso al monitoreo de los niveles séricos. 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 instaura la dosis de mantenimiento normal, con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

## **Dosificación Pediátrica para Epilepsia**

Para suspensión oral, inicialmente 5 mg/kg/día, divididas 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).

## **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 en adultos. Se debe ajustar la dosis en base a la respuesta clínica. Se recomienda la determinación de niveles de fenitoína sérica. El nivel de fenitoína total no debe sobrepasar 20 mcg/mL.

## **Dosificación en Poblaciones Especiales**

***Pacientes con enfermedad renal o hepática:*** Ver sección 4.4 Advertencias Especiales 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 Farmacodinámicas – **Poblaciones especiales – Edad**).

### **4.3      Contraindicaciones**

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

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

Contraindicado en el embarazo y cuando se supone su existencia y durante la lactancia.

## 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso

### **Generales**

La fenitoína no es eficaz para crisis de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, 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 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 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 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 hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

### **Suicidio**

La ideación suicida y comportamiento 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 **Sobredosis**), 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 (HSS) 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 o linfadenopatía conjuntamente con afectación de otro sistema de órganos, como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. 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 descubren 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 inmunodeprimidos. El síndrome es más severo en individuos previamente sensibilizados.

### **Reacciones cutáneas graves**

La fenitoína puede causar reacciones adversas cutáneas severas (SCARs, por sus siglas en inglés) raras tales como pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP, por sus siglas en inglés) (ver Sección **4.8 Reacciones adversas – Sistema Dermatológico**), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS, los cuales pueden ser fatales. Aunque estas reacciones serias 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 Especiales 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 rash cutáneo. Si el rash cutáneo de tipo moderado (como el sarampión o escarlatiniforme), la terapia puede ser reanudada después de que el rash ha desaparecido completamente. Si el rash reaparece después de la reanudación del tratamiento se contraindicará 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 haber un factor de riesgo de desarrollar SSJ, NET en pacientes con ancestros Asiáticos que toman fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo a la fenitoína. Consideraciones deben ser dadas para evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo a la fenitoína, en pacientes positivos de HLA-B\*1502 cuando terapias alternativas están de otra manera igualmente 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 Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica.

### **Angioedema**

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

### **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 podrían relacionarse con HSS/DRESS (ver Sección **4.4 Advertencias Especiales 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 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 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 han comunicado en ocasiones complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos mortales, en el caso de la administración de fenitoína. Estas incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin mielodepresión.

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, podría producirse con o sin síntomas semejantes a HSS/DRESS (ver Sección **4.4 Advertencias Especiales 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 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 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 disfunción cerebelar irreversible y/o atrofia del cerebelo. 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 padezcan 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 D3. Esto puede conducir a una deficiencia de vitamina D y a elevar el riesgo de osteomalacia, fracturas de hueso, osteoporosis, hipocalcemia y 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 la 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.

Los pacientes deben ser informados para 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.

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

##### **Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos de la fenitoína**

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

**Tabla 1. Fármacos que podrían incrementar los niveles séricos de fenitoína.**

<b><u>CLASES DE FÁRMACOS</u></b>	<b><u>FÁRMACOS EN CADA CLASE (COMO TALES)<sup>a</sup></u></b>
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
Agentes antineoplásicos	Capecitabina Fluorouracil
Benzodiazepinas / Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipina Ticlopidina
Antagonistas-H <sub>2</sub>	Cimetidina
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

<sup>a</sup> Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Etiquetas de los medicamentos individuales deben ser consultadas.

### **Fármacos que podrían disminuir los niveles plasmáticos de la fenitoína**

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

**Tabla 2 Fármacos que pueden disminuir los niveles de fenitoína en plasma**

<b>CLASES DE FÁRMACOS</b>	<b>FÁRMACOS EN CADA CLASE (COMO TALES)<sup>a</sup></b>
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina Rifampicina
Anticonvulsivantes	Vigabatrina
Agentes antineoplásicos	Bleomicina Carboplatina Cisplatina Doxorubicina Metotrexato
Agentes antiulcerosos	Sucralfato
Antiretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes Hiperglucemiantes	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

<sup>a</sup> Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Etiquetas de los medicamentos individuales deben ser consultadas.

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 contentivas de calcio, incluyendo las preparaciones antiácidas que contengan 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:

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

<b>CLASES DE FÁRMACOS</b>	<b>FÁRMACOS EN CADA CLASE (COMO TALES)<sup>a</sup></b>
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Fenobarbital Valproato sódico Ácido valproico
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido



	Diazepam Fenotiazinas
--	--------------------------

<sup>a</sup> Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Etiquetas de los medicamentos individuales deben ser consultados.

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

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

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

<b><u>CLASES DE FÁRMACOS</u></b>	<b><u>FÁRMACOS EN CADA CLASE (COMO TALES)<sup>a</sup></u></b>
Agentes antibacterianos	Doxiciclina  Rifampicina Tetraciclina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valproato sódico Ácido valproico
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido
Antiretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina Disopiramida Mexiletina Nicardipina Nimodipina Nisoldipina Quinidina Verapamil
Corticosteroides	

Anticoagulantes Cumarínicos	Warfarina
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 Cisatracurium Pancuronio Rocuronium 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

<sup>a</sup> Esta lista no pretende ser incluyente o completa. Etiquetas de los medicamentos individuales deben ser consultadas.

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.

#### **Interacción con Preparaciones para Alimentación Enteral /Nutricionales**

Reportes de la literatura sugieren que los pacientes que reciben preparaciones de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales relacionados, tienen niveles plasmáticos de fenitoína inferiores a los esperados. Esto sugeriría por lo tanto, que la fenitoína no se debería administrar concomitantemente con una preparación de alimentación enteral. En estos pacientes podría ser necesario un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

#### **Interacciones con Pruebas de Laboratorio 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 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 en humanos.

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 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 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 descontinuados en aquellas pacientes que los toman para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar *status epilepticus* 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 descontinuación 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 los hijos de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivantes, se han producido reportes de un síndrome hidantóinico 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 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 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 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 Interacciones con Otros Productos 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 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):

**El Organismo como un Todo:** Reacción anafilactoide y anafilaxis.

**Sistema Nervioso Central:** Las reacciones adversas en este sistema del organismo son frecuentes y generalmente relacionadas con la dosis. Incluyen nistagmo, 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. (Véase la Sección **4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso – Efecto en el Sistema Nervioso Central**).

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

Rara vez se han producido reportes de discinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por la fenotiazina y otros fármacos neurolépticos.

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

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

**Sistema Gastrointestinal:** Insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, lesiones hepáticas, vómito, náusea y estreñimiento. (Véase la Sección **4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso – Lesión Hepática**).

**Sistema Hematopoyético:** Se han reportados 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 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 Especiales y Precauciones Especiales para su Uso– Sistema Hematopoyético**).

**Sistema Inmunológico:** HSS/DRESS (ver Sección **4.4 Advertencias Especiales y Precauciones**

**Especiales para su Uso – Síndrome de Hipersensibilidad / Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos**), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas. Se ha reportado angioedema (ver Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales para su uso – Angioedema**).

**Investigaciones:** Prueba de la función tiroidea anormal.

**Sistema Dermatológico:** Las manifestaciones dermatológicas, acompañadas algunas veces por fiebre, han incluido erupciones/sarpullidos escarlatiniiformes 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 seria, que podrían ser fatales, han incluido dermatitis bulosas, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, AGEP, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. (Véase la Sección 4.4– **Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso – Reacciones cutáneas graves**). Se ha reportado urticaria.

**Sentidos Especiales:** Perversión del sabor.

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

También han sido reportados 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 nistagmo, 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 Especiales 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 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 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 disfunción 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 hemodiálisis, 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 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 posttetánica a nivel de las sinapsis. La pérdida de la potenciación posttetánica 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, después de la administración oral de la dosis recomendada de 300 mg/día, 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 (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-hidroxiación, que explica el 80% de todos los metabolitos. El CYP2C9 interpreta el papel principal en el metabolismo de la fenitoína (90% de la depuración intrínseca neta), mientras que el CYP2C19 se involucra en menor grado en este proceso (10% de la depuración intrínseca neta). Esta contribución relativa del CYP2C19 al metabolismo de la fenitoína, podría sin embargo aumentar aún más las concentraciones de la fenitoína.

Como los sistemas citocromos involucrados en la hidroxilación de la fenitoína en el hígado, se saturan en concentraciones séricas altas, incrementos pequeños en la dosis de la fenitoína podrían aumentar la vida media y producir aumentos muy sustanciales en los niveles séricos, cuando estos se encuentran en o por encima del límite superior del rango terapéutico. Con un aumento de 10% o más en la dosis, el nivel en el estado estacionario podría encontrarse aumentado desproporcionadamente, con la intoxicación resultante. Se ha demostrado que la depuración de la fenitoína 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 más importantemente por secreción tubular. Menos del 5% de la fenitoína se excreta en forma inalterada.

En la mayoría de los pacientes que mantienen un estado estacionario, se alcanzan niveles de fenitoína estables en suero. Puede existir una amplia variabilidad interpacientes en los niveles séricos de fenitoína, con dosis equiparables. Los pacientes con niveles séricos inusualmente bajos, podrían ser incumplidores del tratamiento o hipermetabolizadores de la fenitoína. Los niveles inusualmente elevados, resultarían de enfermedades hepáticas, deficiencia enzimática congénita o interacciones de fármacos resultantes en una interferencia meta-

bólica. 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 valles obtenidos inmediatamente antes de la siguiente dosis programada del paciente, proporcionan información sobre el rango de los niveles clínicamente eficaces y confirman el cumplimiento por parte del paciente. Los niveles picos del 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 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 Especiales y Precauciones Especiales para su Uso – **General**.

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

## **5.3 Datos Preclínicos de Seguridad**

### **Carcinogénesis**

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, 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 de 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 FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de Excipientes**

Benzoato de sodio, ácido cítrico anhidro, Carmelosa de sodio, silicato de magnesio y aluminio, glicerol, Polisorbato 40, sacarosa, vainillina, sabor imitación plátano, aceite de naranja, colorante amarillo No. 6 FD&C, alcohol, agua purificada.

### **6.2 Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

### **6.3 Período de Validez**

24 Meses.

#### **6.4 Precauciones Especiales para almacenaje**

Consérvese 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**

Envase externo: Caja de Cartón

Envase interno: Frasco de polietilén Tereftalato (PET) de color ámbar, tapa rosca de polipropileno (PP) de color blanco.

**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 C.V. Toluca - México

**Importado y Distribuido por:** Pfizer Cía., Ltda., Quito - Ecuador

#### **Basado en CDSv18.0 del 19 de Octubre de 2018**

Nombre Genérico: Fenitoína.

Número del Documento de Producto: 18.0

Fecha: 19 de Octubre de 2018

Reemplaza: 05 de Marzo de 2018