

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epanutin 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 100 mg de fenitoína sódica (que corresponde a 91,62 mg de fenitoína).
Excipiente(s) con efecto conocido: lactosa monohidrato, 96,15 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras con una tapa naranja-transparente y un cuerpo blanco opaco y llevan impreso en color negro “*Epanutin 100*”, tanto en la tapa como en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Epanutin está indicado en el tratamiento de los siguientes tipos de epilepsia:

- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas (Convulsión de gran mal).
- Crisis parciales complejas.
- Tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

Posología

Para obtener el máximo beneficio, se debe realizar un ajuste de la dosis de forma individualizada. En algunos casos será necesario determinar los niveles séricos del medicamento para obtener la dosis adecuada. En la mayoría de los casos, con niveles plasmáticos de fenitoína entre 10 microgramos/ml y 20 microgramos/ml, se obtiene un control óptimo de las crisis epilépticas sin signos clínicos de toxicidad, aunque algunos casos leves de crisis tónico-clónicas pueden controlarse con niveles séricos más bajos. A las dosis recomendadas, se requiere un periodo de 7 a 10 días para que los niveles séricos de fenitoína alcancen el estado de equilibrio, por ello, los cambios en la dosis se deben realizar en intervalos de 7 a 10 días.

Adultos

Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con una dosis de inicio de 300 mg al día, dividida en tres tomas iguales (1 cápsula de 100 mg cada 8 horas antes de las comidas). Posteriormente, se ha de realizar un ajuste de dosis individualizado. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento es de 300 a 400 mg al día, dividida en tres a cuatro tomas iguales. La dosis máxima es de 600 mg al día.

En aquellos pacientes que requieran alcanzar de forma rápida niveles séricos de fenitoína en estado de equilibrio, y en los que no se quiere utilizar la vía intravenosa, el tratamiento puede iniciarse con una dosis de carga por vía oral. Esta forma de dosificación debe reservarse para pacientes hospitalizados, ya que se requiere monitorizar los niveles séricos del medicamento. Pacientes con enfermedad renal o hepática no deben recibir esta dosis de carga por vía oral.

La dosis de carga por vía oral recomendada es de 1.000 mg de fenitoína dividida en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) administradas a intervalos de 2 horas. La dosis de mantenimiento se instaura 24 horas después de la dosis de carga oral, realizando una determinación de los niveles séricos del medicamento de forma frecuente.

Población pediátrica

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg/día dividido en 2-3 tomas iguales. A partir de esta dosis se realiza un ajuste individualizado según la respuesta hasta un máximo de 300 mg al día. La dosis diaria de mantenimiento recomendada es de 4 mg/ kg/ día a 8 mg/ kg/ día. La dosis máxima es de 300mg/día. Si la dosis diaria no puede ser dividida equitativamente, la dosis mayor debe darse por la noche.

Recién nacidos

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

Esta presentación no es adecuada para su uso en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes que no sean capaces de tomar la cápsula entera o para aquellos pacientes que por su peso el ajuste de dosis no sea posible con esta presentación de fenitoína sódica 100 mg cápsulas (*por ejemplo, pacientes de menos de 40 kilos de peso debido a la imposibilidad de repartir la dosis en al menos dos tomas separadas*). Esta forma farmacéutica no es adecuada para pacientes con problemas de deglución.

Forma de administración

Después de cada dosis de Epanutin deberá tomarse por lo menos medio vaso de agua. En aquellos casos en que el paciente muestre tendencia a las náuseas y pesadez gástrica, las dosis pueden ser administradas durante o después de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración concomitante con delavirdina debido a la potencial pérdida de respuesta virológica por posible resistencia a delavirdina o a los medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

La fenitoína no es eficaz para el tratamiento de los ataques de ausencia (epilepsia de pequeño mal). En el caso de que en el mismo paciente se presenten ataques de ausencia y convulsiones tónico-clónicas (epilepsia de gran mal), es necesario un tratamiento farmacológico combinado.

La fenitoína puede precipitar o agravar las crisis de ausencia y crisis mioclónicas.

La fenitoína no está indicada en el tratamiento de las convulsiones por hipoglucemia u otras causas metabólicas. Para distinguirlas se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados.

No se debe interrumpir bruscamente el tratamiento con fenitoína, ya que podría aumentar la frecuencia de las convulsiones, pudiéndose producir un estatus epiléptico. Cuando a juicio del médico, se necesite una reducción en la dosis, una interrupción o una sustitución del tratamiento, ésta se debe hacer de manera gradual. Sin embargo, en los casos en los que se ha producido una reacción alérgica o de hipersensibilidad al medicamento, puede ser necesaria una sustitución rápida a una terapia alternativa. En este caso, el tratamiento alternativo debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca al grupo de las hidantoínas. Se debe advertir a los pacientes que estén en tratamiento con fenitoína, de la importancia de un estricto cumplimiento en el régimen de dosis prescrito.

Se ha observado que existe un pequeño porcentaje de pacientes que metabolizan la fenitoína a una velocidad inferior al resto. Esta lenta metabolización puede ser debida a una disponibilidad enzimática limitada y a una falta de inducción que parece estar determinada genéticamente.

La ingesta aguda de alcohol puede incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que la ingesta crónica de alcohol puede disminuirlos (ver sección 4.5).

Debe incidirse sobre la importancia de una buena higiene bucal para minimizar la aparición de hiperplasia gingival y posibles complicaciones.

En caso de que se requiera un cambio en el tratamiento del paciente desde un medicamento que contenga fenitoína en forma de sal sódica a uno que contenga fenitoína ácida, o viceversa, podrán ser necesarios ajustes de la dosis y monitorización de los niveles séricos de fenitoína. Esto es debido a que hay aproximadamente un 8% más de contenido de medicamento en la forma ácida en comparación con la sal sódica del medicamento.

Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/ Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se han notificado casos de síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que estaban tomando medicamentos anticonvulsivantes, incluyendo fenitoína. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales o amenazantes para la vida.

El síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) / síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) normalmente, aunque no en exclusiva, se presenta con fiebre, erupción, y/o linfadenopatía, en asociación con otro órgano-sistema, como hepatitis, nefritis, anomalías

hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden asemejarse a una infección viral aguda. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis, y eosinofilia. El intervalo comprendido entre la primera exposición al medicamento y la aparición de los síntomas es generalmente de 2 a 4 semanas, pero se han notificado casos en los que los pacientes llevaban recibiendo anticonvulsivantes 3 o más meses. Si estos síntomas aparecen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. El tratamiento con fenitoína debe interrumpirse en caso de que no pueda establecerse una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) son los pacientes de raza negra, los pacientes que han desarrollado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros anticonvulsivantes), los pacientes con antecedentes familiares de este síndrome y los pacientes inmunodeprimidos. El síndrome es más grave en personas previamente sensibilizadas.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los niveles plasmáticos de fenitoína por encima del margen terapéutico óptimo pueden producir estados confusionales como delirios, psicosis, encefalopatías, o raramente, disfunción cerebelosa irreversible y atrofia cerebelosa. Por esta razón, se recomienda la determinación de los niveles séricos del medicamento cuando aparezca el primer signo de toxicidad aguda. Si estos niveles séricos son elevados se debe disminuir la dosis del medicamento, y si los síntomas persisten se recomienda interrumpir el tratamiento con fenitoína.

Pensamientos y comportamiento suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con fenitoína.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Sistema hematopoyético

Durante la administración de fenitoína, se han notificado de manera ocasional, complicaciones hematopoyéticas, algunas mortales. Estas notificaciones han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. La administración de fenitoína se ha asociado a linfadenopatía (local o generalizada) incluyendo hiperplasia benigna de nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin, aunque no se ha podido establecer una relación causa-efecto. Por tanto, es importante antes de interrumpir la terapia con Epanutin, descartar otros tipos de patología en los nódulos linfáticos. La afectación de los nódulos linfáticos puede producirse con o sin signos y síntomas que recuerden al Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) / Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (Ver sección 4.4 - Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/ Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos). En todos los casos de linfadenopatía está indicado un seguimiento a largo plazo, y deberá hacerse todo lo posible para obtener el control de las convulsiones, utilizando antiepilépticos alternativos. Se han comunicado casos de anemia megaloblástica y macrocitosis que generalmente respondieron al tratamiento con ácido fólico. Cuando se toma de forma conjunta ácido fólico y fenitoína, se puede producir una disminución en el control de las convulsiones.

Daño hepático

El hígado es el principal lugar de biotransformación de fenitoína.

La administración de fenitoína se ha asociado con hepatitis tóxica y daño hepático, que puede, en casos raros, tener un desenlace de muerte. También se han notificado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo, en casos poco frecuentes, insuficiencia hepática aguda. Estos cuadros normalmente ocurren durante los dos primeros meses de tratamiento y pueden estar asociados con síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (Ver sección 4.4 - Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/ Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos). Los pacientes con la función hepática alterada, pacientes de edad avanzada, o aquellos que están gravemente enfermos pueden mostrar signos tempranos de toxicidad.

La recuperación de la hepatotoxicidad aguda puede ser rápida; no obstante, también se han producido muertes. Tras la aparición de signos de hepatotoxicidad aguda debe interrumpirse inmediatamente la administración de Epanutin y no volver a administrarse.

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

Reacciones dermatológicas graves

La fenitoína puede producir en raras ocasiones reacciones adversas cutáneas graves, tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden llegar a ser mortales. Aunque pueden producirse reacciones cutáneas graves sin previo aviso, se debe informar a los pacientes sobre la incidencia de la aparición de erupción y otros síntomas del síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (Ver sección 4.4 - Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/ Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos), y deben consultar inmediatamente con su médico si observan cualquier signo o síntoma sospechoso. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

El médico debe indicar al paciente que suspenda el tratamiento con Epanutin si aparecen signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa). Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Epanutin, Epanutin no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Si la erupción es de tipo leve (similar a la del sarampión o escarlatiniforme), se puede reanudar el tratamiento una vez que la erupción haya desaparecido completamente. Si la erupción vuelve a aparecer al reiniciar el tratamiento, está contraindicada la posterior readministración de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas graves y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

En los estudios en pacientes con ascendencia china se ha encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ y NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B* 1502, una variante alélica heredada del gen HLA-B, en pacientes que usaban carbamazepina. Algunas evidencias limitadas sugieren que HLA-B* 1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica en individuos de origen Han chino o tailandés que tomaban medicamentos asociados con estas patologías, incluyendo la fenitoína. Se debe considerar evitar el uso de

medicamentos asociados con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica, incluyendo la fenitoína, en pacientes con HLA-B* 1502 positivo cuando haya otras alternativas terapéuticas igualmente disponibles. El uso de fenitoína solo estaría justificado si los beneficios que se esperan superan a los riesgos potenciales. En la población caucásica y japonesa la posibilidad de ser portador de alelos HLA-B* 1502 es extremadamente baja. No existe información suficiente del riesgo asociado en otras etnias.

En distintas publicaciones se ha sugerido que la combinación de fenitoína, irradiaciones en zona craneal y la reducción progresiva del tratamiento con corticosteroides puede estar asociada con el desarrollo de eritema multiforme y/o SSJ y NET.

Efectos metabólicos

A la vista de notificaciones aisladas que asocian la administración de fenitoína con una exacerbación de la porfiria, se recomienda precaución para su administración en pacientes con esta enfermedad.

Se han notificado casos de hiperglucemia, como resultado del efecto inhibidor de la liberación de insulina por la fenitoína. La fenitoína puede elevar los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, por lo que se recomienda extremar las precauciones en este tipo de pacientes.

Efectos musculoesqueléticos

Se piensa que la fenitoína y otros anticonvulsivantes que inducen el enzima CYP450 afectan indirectamente el metabolismo mineral óseo al incrementar el metabolismo de la vitamina D₃. Esto puede dar lugar a un déficit de vitamina D y a un riesgo aumentado de osteomalacia, fracturas óseas, osteoporosis, hipocalcemia e hipofosfatemia en pacientes epilépticos tratados crónicamente.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con medicamentos

La fenitoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y es propensa al desplazamiento competitivo. La fenitoína es metabolizada por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo (CYP) P450 y es particularmente susceptible a las interacciones inhibitorias de medicamentos porque está sujeta a metabolismo saturable. La inhibición metabólica puede producir un incremento significativo de la concentración de fenitoína circulante y aumentar el riesgo de toxicidad medicamentosa.

La fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamentos y puede reducir los niveles de medicamentos que se metabolizan por estas enzimas.

Hay muchos medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína, o a los que la fenitoína puede afectar, por lo que la determinación de los niveles séricos de fenitoína puede ser de gran ayuda cuando se sospecha alguna interacción medicamentosa.

Las interacciones más frecuentes con otros medicamentos se describen a continuación:

TABLA 1 Medicamentos que potencialmente pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína.

CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS	PRINCIPIOS ACTIVOS ^a
Analgésicos/antiinflamatorios	azapropazona, fenilbutazona, salicilatos
Anestésicos	halotano
Antibacterianos	cloranfenicol, eritromicina, isoniazida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprima, sulfafenazol, sulfisoxazol, sulfonamidas
Anticonvulsivantes	felbamato, oxcarbazepina, valproato sódico, succinimidas, topiramato
Antifúngicos	anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, voriconazol
Antineoplásicos	capecitabina, fluorouracilo
Benzodiazepinas/Psicótrópos	clordiazepóxido, diazepam, disulfiram, metilfenidato, trazodona, viloxazina
Bloqueantes de canales de calcio/ agentes cardiovasculares	amiodarona, dicumarol, diltiazem, nifedipino, ticlopidina
Antagonistas- H ₂	cimetidina
Inhibidores de la reductasa HMG-Co	fluvastatina
Hormonas	estrógenos
Inmunosupresores	tacrolimus
Antidiabéticos orales	tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	fluoxetina, fluvoxamina, sertralina
Alcohol (ingesta aguda)	

TABLA 2 Medicamentos que potencialmente pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína

CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS	PRINCIPIOS ACTIVOS ^a
Antibacterianos	ciprofloxacino, rifampicina,
Anticonvulsivantes	vigabatrina
Antineoplásicos	bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato
Agentes antiulcerosos	sucralfato
Antirretrovirales	fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir
Broncodilatadores	teofilina
Agentes cardiovasculares	reserpina
Acido fólico	ácido fólico
Agentes hiperglucecientes	diazóxido
Hierba de San Juan	hierba de San Juan
Alcohol (ingesta crónica)	

El cloruro de molindona contiene iones de calcio que interfieren en la absorción de fenitoína. La administración de fenitoína debe distanciarse en el tiempo de la administración de preparados con calcio, incluyendo algunos antiácidos, para evitar problemas de absorción.

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

CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS	PRINCIPIOS ACTIVOS ^a
Antibacterianos	ciprofloxacino
Anticonvulsivantes	carbamazepina, fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico
Antineoplásicos	
Psicótopos	clordiazepóxido, diazepam, fenotiazinas

a. Esta lista no pretende ser completa ni exhaustiva. Deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos específicos.

TABLA 4 Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden ser alterados por la administración de fenitoína

CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS	PRINCIPIOS ACTIVOS ^a
Antibacterianos	doxiciclina, rifampicina, tetraciclina
Anticonvulsivantes	carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico
Antifúngicos	azoles, posaconazol, voriconazol
Antihelmínticos	albendazol, praziquantel
Antineoplásicos	tenipósido
Antirretrovirales	delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
Broncodilatadores	teofilina
Bloqueantes de los canales de calcio/ agentes cardiovasculares	digitoxina, digoxina, mexiletina, nicardipino, nimodipino, nisodipino, quinidina, verapamilo.
Corticosteroides	
Anticoagulantes cumarínicos	warfarina
Ciclosporina	
Diuréticos	furosemda
Inhibidores de la reductasa HMG-Co	atorvastatina, fluvastatina, simvastatina
Hormonas	estrógenos, anticonceptivos orales
Agentes hiperglucemiantes	diazóxido
Inmunosupresores	
Bloqueantes neuromusculares	alcuronio, cisatracurio, pancuronio, rocuronio, vecuronio
Analgésicos opioides	metadona
Antidiabéticos orales	clorpropamida, gliburida, tolbutamida
Psicótopos/antidepresivos	clozapina, paroxetina, quetiapina, sertralina
Vitaminas	Vitamina D

a. Esta lista no pretende ser completa ni exhaustiva. Deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos específicos.

Aunque no se considera una verdadera interacción, los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar la aparición de convulsiones en pacientes susceptibles, por lo que se puede necesitar un reajuste de las dosis de fenitoína.

Nutrición enteral/ interacciones con preparados nutricionales

Ciertas publicaciones científicas sugieren que los pacientes que han recibido preparados de nutrición enteral y/o suplementos nutricionales tienen unos niveles séricos de fenitoína más bajos de lo esperado. Por

tanto, se recomienda que fenitoína no sea administrada de forma concomitante con la nutrición enteral. En estos pacientes, puede ser necesaria una monitorización más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

Interacción con las pruebas de laboratorio

La fenitoína puede reducir los niveles séricos de yodo unido a proteínas. También puede producir resultados inferiores a los normales en los test de dexametasona o en el test de metirapona. La fenitoína puede producir aumentos de la glucosa en sangre o de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), así como puede afectar a las pruebas de metabolismo del calcio y glucosa en sangre.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen problemas intrínsecos de metodología para obtener datos adecuados sobre la teratogenicidad del medicamento en humanos. Los factores genéticos o la condición epiléptica en sí misma puede ser más importante que la terapia con el medicamento, en la aparición de defectos de nacimiento. La gran mayoría de madres con medicación anticonvulsivante tiene niños normales. Es importante tener en cuenta que los medicamentos anticonvulsivantes no deben interrumpirse en pacientes en los que el medicamento se administra para prevenir crisis mayores debido a la alta probabilidad de precipitar un status epiléptico acompañado de hipoxia que necesita atención médica y supone un peligro de muerte.

En casos individuales donde la gravedad y la frecuencia de las crisis son tales que la retirada del medicamento no supone una amenaza seria para el paciente, puede considerarse la interrupción de la medicación antes o durante el embarazo, aunque no se puede decir con seguridad que incluso crisis menores puedan suponer un cierto riesgo en el desarrollo del embrión o feto.

Durante el embarazo puede aparecer un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas debido a la alteración de la farmacocinética de fenitoína. En el tratamiento con fenitoína de mujeres embarazadas como guía para un ajuste adecuado de la dosis, pueden resultar muy útiles las determinaciones periódicas de las concentraciones séricas del medicamento, recuperando después del parto, la dosis que se necesitaba antes del embarazo.

Varios informes sugieren una asociación entre el uso de anticonvulsivantes en mujeres con epilepsia y una alta incidencia de defectos congénitos en bebés nacidos de estas mujeres. Se dispone de más datos para fenitoína y fenobarbital, puesto que son los anticonvulsivantes prescritos con mayor frecuencia. Informes menos sistemáticos o puntuales sugieren una posible similar asociación con el uso de todos los anticonvulsivantes conocidos.

Los informes que sugieren una mayor incidencia de defectos congénitos en niños de madres con epilepsia tratadas con fármacos no pueden considerarse como prueba definitiva de relación causa-efecto.

Así mismo también se han notificado casos de un síndrome hidantoínico fetal, que se caracteriza por anomalías del crecimiento prenatal, incluyendo microcefalia y deficiencia mental. Si bien este síndrome se ha notificado en madres que tomaban fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadiona, todas estas características están interrelacionadas y frecuentemente asociadas con el retraso del crecimiento intrauterino por otras causas.

También se ha comunicado la aparición de varios casos de cáncer, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres se encontraban en tratamiento con fenitoína durante el embarazo.

Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo toma, debe informarse a la paciente del riesgo potencial para el feto.

La fenitoína administrada antes del parto produce déficit de vitamina K, y por tanto de los factores de coagulación relacionados con esta vitamina. El riesgo de sangrado en la madre o en el recién nacido puede prevenirse o corregirse con la administración profiláctica de esta vitamina a la madre en el último mes de embarazo y al recién nacido inmediatamente después del nacimiento.

La fenitoína es teratógena en ratas, ratones y conejos (ver sección 5.3).

Lactancia

No está recomendada la lactancia en mujeres en tratamiento con fenitoína ya que hay indicios de que se excreta a bajas concentraciones por la leche materna. La concentración de fenitoína en leche materna es aproximadamente un tercio de la concentración plasmática de la madre.

Fertilidad

Aunque en los estudios realizados con animales fenitoína no tuvo efectos directos sobre la fertilidad, la administración de este medicamento produce reducción de la tasa de fecundidad en ratas macho (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto de la fenitoína sobre la fertilidad de las hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La fenitoína actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con fenitoína (la frecuencia de las mismas se desconoce, no puede estimarse con los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: ocasionalmente se han notificado complicaciones hematopoyéticas, algunas de ellas mortales, asociadas con la administración de fenitoína. Éstas incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. También se han descrito casos de macrocitosis y anemia megaloblástica. Se han notificado casos de linfadenopatías que incluyen hiperplasia benigna de los nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico: síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/ Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Ver sección 4.4), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nudosa y anomalías en las inmunoglobulinas.

Trastornos del Sistema Nervioso: las reacciones adversas en este sistema son frecuentes y generalmente dosis dependientes. Las reacciones incluyen nistagmus, ataxia, habla arrastrada, disminución de la coordinación y confusión mental. Se han notificado casos de atrofia cerebelosa, y parece que es más frecuente con niveles elevados de fenitoína y/o uso prolongado de fenitoína (ver sección 4.4).

También se ha observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, sacudidas motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.

Se han notificado raramente casos de discinesias inducidas por fenitoína incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por fenotiazina y otros medicamentos neurolépticos.

En pacientes que han recibido tratamiento de larga duración con fenitoína se ha observado una polineuropatía periférica predominantemente sensorial.

Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales: Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, afectación del hígado, vómitos, náuseas y estreñimiento (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas de fiebre que incluyen erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme es la más frecuente. Se han notificado con una frecuencia muy rara reacciones adversas cutáneas graves, que pueden llegar a ser mortales, incluyen dermatitis ampollosa, exfoliativa o purpúrea, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: endurecimiento de los rasgos faciales engrosamiento labial, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie. El uso de fenitoína a largo plazo (más de 10 años) en pacientes con epilepsia crónica se ha asociado con fracturas óseas y osteomalacia. También se han notificado osteoporosis, disminución de la densidad ósea, osteopenia y otras alteraciones del metabolismo óseo, como hipocalcemia, hipofosfatemia y niveles disminuidos de metabolitos de la vitamina D. El mecanismo por el cual fenitoína afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacción anafilactoide y anafilaxia.

Población pediátrica

El perfil de acontecimientos adversos de fenitoína es generalmente similar entre niños y adultos. La hiperplasia gingival se produce con mayor frecuencia en pacientes pediátricos y en pacientes con mala higiene bucal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

La dosis letal en pacientes pediátricos es desconocida. La dosis letal en adultos se estima que está entre 2 gramos y 5 gramos. Los síntomas iniciales son nistagmus, ataxia y disartria. Otros síntomas son temblores, hiperreflexia, somnolencia, adormecimiento, letargia, habla arrastrada, visión borrosa, náuseas y vómitos. El paciente puede llegar a estar comatoso e hipotenso. La muerte puede deberse a fallo respiratorio y circulatorio.

Existen notables diferencias interindividuales con respecto a las concentraciones séricas de fenitoína que producen toxicidad. El nistagmus en la mirada lateral se produce normalmente con 20 microgramos/ml, la

ataxia con 30 microgramos/ml y la disartria y el letargo aparecen cuando la concentración sérica es superior a 40 microgramos/ml. No obstante, se han comunicado concentraciones séricas de hasta 50 microgramos/ml sin evidencia de toxicidad. Se han ingerido dosis de hasta 25 veces la dosis terapéutica de fenitoína dando lugar a concentraciones séricas superiores a 100 microgramos/ml, con recuperación total. Se han notificado casos de disfunción cerebelosa irreversible y atrofia cerebelosa.

Tratamiento

El tratamiento no es específico dado que no hay antídoto conocido para una sobredosis. Debe prestarse atención a la correcta funcionalidad de los sistemas respiratorio y circulatorio y emplear las medidas de apoyo pertinentes. Puede considerarse la hemodiálisis ya que la fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. En niños con intoxicación grave se han utilizado el recambio transfusional total.

En casos de sobredosis aguda debe considerarse la posibilidad de que estén presentes otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), como el alcohol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Antiepilépticos-Derivados de la hidantoína, código ATC: N03AB02

La fenitoína es un medicamento antiepiléptico eficaz en el tratamiento de la epilepsia. Su lugar de acción principal es la corteza motora cerebral donde inhibe la propagación de la actividad convulsivante. Al promover la difusión de sodio desde las neuronas, la fenitoína tiende a estabilizar el umbral de hiperexcitabilidad causada por una excesiva estimulación o por cambios ambientales que reducen el gradiente de sodio de membrana. Esta estabilización incluye la disminución de la potenciación post-tetánica en la sinapsis, lo cual impide la propagación del foco epileptógeno cortical a las zonas cerebrales adyacentes. La fenitoína disminuye la máxima actividad cerebral responsable de la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fenitoína es un ácido débil y por tanto su hidrosolubilidad es limitada incluso en el intestino. El compuesto experimenta una absorción baja y variable después de la administración oral. Tras la absorción oral, se distribuye rápidamente a todos los tejidos.

Distribución

La semivida plasmática de fenitoína en el hombre tiene una media de 22 horas con un rango de 7 a 42 horas. Los niveles terapéuticos en el estado de equilibrio, se alcanzan a los 7 a 10 días tras el comienzo del tratamiento con las dosis recomendadas de 300 mg/día. Para la fenitoína sódica, la T_{max} es entre 1½ y 3 horas. Fenitoína tiene un volumen de distribución aparente de 0,6 l/kg y se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas (90%), principalmente a albúmina. Los niveles de fenitoína libre pueden alterarse en pacientes cuyas características de unión a proteínas difieren de las normales. La fenitoína se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR), saliva, semen, fluidos gástricos, bilis y leche materna. La concentración

de fenitoína en el líquido cefalorraquídeo, cerebro y saliva se aproxima al nivel de fenitoína libre en plasma.

Metabolismo o Biotransformación

La fenitoína se transforma en el hígado mediante metabolismo oxidativo. La vía principal es la 4-hidroxilación que produce el 80% de todos los metabolitos. La principal ruta metabólica se realiza a través del citocromo CYP2C9 (90% del aclaramiento intrínseco total) mientras que el CYP2C19 tiene una menor implicación en este proceso (10 % de aclaramiento neto intrínseco total). Sin embargo, esta contribución relativa del CYP2C19 al metabolismo de la fenitoína puede incrementarse a concentraciones más altas de fenitoína. Debido a que el sistema enzimático del citocromo implicado en la hidroxilación de la fenitoína en el hígado se satura con altas concentraciones séricas, con pequeños incrementos en la dosis de fenitoína se puede alargar la semivida y alcanzarse mayores niveles en plasma cuando la dosis se encuentra por encima o en el máximo del rango terapéutico. Cuando se produce un aumento en la dosis de un 10% o más, puede aumentarse desproporcionadamente el estado de equilibrio y como resultado producirse una intoxicación. Los inhibidores del CYP2C9 tales como fenilbutazona y sulfafenazol, han demostrado alterar el aclaramiento de fenitoína. Esta disminución en el aclaramiento también se ha producido en pacientes a los que se les estaba administrando inhibidores del CYP2C19, tales como ticlopidina.

Eliminación

La mayor parte del medicamento se excreta en la bilis como metabolitos inactivos que se reabsorben en el tracto intestinal y se eliminan por la orina mediante filtración glomerular y en mayor porcentaje por secreción tubular. Menos de un 5% de fenitoína se excreta como compuesto sin metabolizar.

En la mayoría de pacientes se alcanzan niveles séricos estables de fenitoína con las dosis de mantenimiento. Puede darse una gran variabilidad entre pacientes en las concentraciones en suero de fenitoína con dosis equivalentes. La existencia de pacientes con niveles séricos bajos puede deberse a que los pacientes no cumplan con la pauta posológica o porque sean hipermetabolizadores de fenitoína. Excepcionalmente, pueden producirse niveles altos por una enfermedad hepática, una deficiencia enzimática congénita o una interacción con medicamentos que produzcan una interferencia metabólica. Los pacientes con grandes fluctuaciones en los niveles séricos de fenitoína, a pesar de las dosis estándar, suponen un problema clínico difícil. La determinación de las concentraciones séricas de estos pacientes puede ser de gran utilidad. Cuando sea necesario después del inicio del tratamiento, cuando haya un cambio en la dosis o una adición o eliminación de otro medicamento al tratamiento, debe realizarse la determinación de fenitoína entre 7 y 10 días después, una vez que se haya alcanzado el nuevo estado de equilibrio estacionario. Los niveles mínimos obtenidos inmediatamente antes de la siguiente escala de dosis prevista, proporcionan información sobre los niveles séricos clínicamente efectivos y confirman el cumplimiento del paciente. Los niveles máximos del medicamento obtenidos en el momento de la concentración máxima esperada indican el umbral individual para los efectos secundarios relacionados con la dosis.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

La administración conjunta de nelfinavir comprimidos (1250 mg dos veces al día) y fenitoína cápsulas (300 mg una vez al día) no causó cambios en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir. Sin embargo, la administración conjunta de nelfinavir, reduce los valores de AUC de fenitoína total y libre en un 29% y un 28% respectivamente (ver sección 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

En estudios de carcinogénesis de dos años de duración en ratones y en ratas se observó en concentraciones plasmáticas relevantes en humanos, un incremento de tumores hepatocelulares en ratones pero no en ratas. La relevancia clínica de estos tumores en roedores es desconocida. La significación clínica de estos tumores en roedores es incierta.

Los ensayos de toxicidad genética revelaron que la fenitoína no era mutagénica en las bacterias ni en las células de mamíferos *in vitro*. Es clastógena *in vitro*, pero no *in vivo*. Por tanto, el riesgo de genotoxicidad es bajo.

La fenitoína es teratógena en ratas, ratones y conejos. Las malformaciones observadas son similares a las observadas en humanos y a las descritas para el síndrome hidantoínico fetal. Fenitoína aumenta la tasa de reabsorción e interrumpe el desarrollo normal del embrión en numerosas especies (ratón, rata, conejo, gato y mono). Además, puede producir la pérdida completa de las camadas en ratones, ratas y conejos. Se observó interrupción en el desarrollo postnatal de las crías de rata y un aumento en la tasa de mortalidad postnatal cuando éstas fueron expuestas a dosis altas de fenitoína durante la última fase de la gestación y durante la lactancia.

Aunque en los estudios realizados con animales fenitoína no tuvo efectos directos sobre la fertilidad, la administración de este medicamento produce reducción de la tasa de fecundidad en ratas macho (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto de la fenitoína sobre la fertilidad de las hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.

Estearato de magnesio.

Las cápsulas de gelatina están compuestas por: *Cuerpo*: gelatina, dióxido de titanio (E171), dodecilsulfato sódico.

Tapa: gelatina, eritrosina (E127), amarillo de quinoleína (E104), dodecilsulfato sódico.

Componentes de la tinta (código de color 10A1): goma laca (Shellac) en etanol, óxido de hierro negro (E172), alcohol N-butilo, propilenglicol, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, hidróxido amónico 28% y agua purificada.

Componentes de la tinta alternativa (código de color 1014): goma laca Shellac, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, solución de amonio concentrado, óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio y agua purificada.

Los disolventes de las tintas de impresión no están presentes en el medicamento.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 100 cápsulas duras.

Las cápsulas se envasan en frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrado con un tapón de polipropileno blanco y conteniendo 1 gr de sílica gel como desecante.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

45.695

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de marzo de 1968
Fecha de la renovación de la autorización: 16 de marzo de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2016