



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Fenitoína Sódica Cápsulas de Liberación Prolongada
Documento de Producto Referencia N.º: USPI LAB 0375-30.0; USPI LAB 0375-31.0; 1.1
PAN
Fecha de Última Revisión: Noviembre 2018; Diciembre 2018
Reemplaza: Octubre de 2017

Dilantin®

(cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada)

1 INDICACIONES Y USO

DILANTIN se indica para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y psicomotoras (lóbulo temporal) y para la prevención y el tratamiento de convulsiones que ocurren durante o después de una neurocirugía.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología en Adultos

Posología Diaria Dividida:

La dosis inicial recomendada para pacientes adultos que no han recibido tratamiento previo es una dosis de 100 mg de DILANTIN (cápsula de fenitoína sódica de liberación prolongada) por vía oral tres veces al día. Ajuste la posología para que cumpla los requisitos individuales hasta un máximo de dos cápsulas tres veces al día. Para la mayoría de los adultos, la posología de mantenimiento satisfactoria será de una cápsula tres a cuatro veces al día.

Posología una vez al Día:

En adultos, si se establece el control de las convulsiones con una posología dividida de tres dosis diarias de 100 mg de DILANTIN (cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada), se puede considerar una posología una vez al día con 300 mg de DILANTIN (cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada). Los estudios que compararon las dosis divididas de 300 mg con una dosis diaria única de esta cantidad indicaron que la absorción, los niveles séricos máximos, la vida media biológica, la diferencia entre los valores mínimos y máximos y la recuperación urinaria fueron equivalentes. La posología una vez al día ofrece una comodidad para el paciente individual o para el personal de enfermería para los pacientes institucionalizados y está prevista para su administración solamente en pacientes que requieren esta cantidad de medicamento diaria. También se puede disminuir un problema importante de motivación en los pacientes que no cumplen con el tratamiento cuando el paciente puede tomar este medicamento una vez al día. Sin embargo, los pacientes deben tener cuidado en no omitir una dosis sin darse cuenta.

Solamente se recomienda DILANTIN (cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada) para la dosificación una vez al día.

Las diferencias inherentes en las características de disolución y las tasas de absorción resultantes de fenitoína debido a los distintos procedimientos de fabricación y/o a las formas farmacéuticas excluyen tales recomendaciones para otros productos con fenitoína. Cuando se prescribe una modificación en la forma farmacéutica o la marca, se debe realizar un monitoreo cuidadoso de los niveles séricos de fenitoína.

Dosis de Carga:

Algunas autoridades han abogado por la administración de una dosis de carga oral de fenitoína en adultos que requieren niveles séricos en estado de equilibrio rápidos y cuando no se desea la administración intravenosa. Este régimen de dosificación se debe reservar para pacientes que se encuentran en clínicas u hospitales donde se pueden monitorear de cerca los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir el régimen de carga oral.

Inicialmente, se divide un gramo de DILANTIN (cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada) en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y se administra en intervalos de dos horas. Por lo tanto, se implementa la posología de mantenimiento 24 horas después de la dosis de carga, con determinaciones frecuentes del nivel sérico.

2.2 Posología Pediátrica

Las cápsulas de 100 mg de DILANTIN pueden administrarse en niños de 6 años en adelante, si su profesional de la salud lo considera apropiado en función de su peso y la fuerza y la forma farmacéutica disponible. La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos es 5 mg/kg/día por vía oral en dos o tres dosis divididas equitativamente, con una posología posterior individualizada hasta un máximo de 300 mg diarios en dosis divididas. Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es generalmente de 4 a 8 mg/kg/día en dosis divididas equitativamente. Es posible que los niños mayores de 6 años y los adolescentes necesiten la posología mínima en adultos (300 mg/día).

2.3 Ajustes de Posología

La dosis debe ser específica para el paciente para proporcionar el máximo beneficio. En algunos casos, es posible que se necesite determinar el nivel sérico en la sangre para realizar ajustes de posología óptimos. Los niveles del valor mínimo proporcionan información sobre el rango del nivel sérico con efectividad clínica, confirman el cumplimiento del paciente y se obtienen justo antes de la próxima dosis programada del paciente. Los niveles máximos indican el umbral del individuo para la aparición de efectos secundarios relacionados con la dosis y se obtienen en el momento de la concentración máxima esperada. El efecto terapéutico sin signos clínicos de toxicidad se presenta con mayor frecuencia en concentraciones séricas totales entre 10 y 20 mcg/mL (concentraciones de fenitoína no unida entre 1 y 2 mcg/mL), a pesar de que algunos casos leves de epilepsia tónico-clónica (gran mal) se pueden controlar con niveles séricos bajos de fenitoína. En pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, el monitoreo de las concentraciones de fenitoína no unida puede ser más importante [*consulte Posología y Administración (2.5)*].

Con la posología recomendada, se puede necesitar un período de siete a diez días para alcanzar niveles sanguíneos en estado de equilibrio con fenitoína y no se deben realizar modificaciones en la posología (aumento o disminución) en intervalos más cortos que siete a diez días.

2.4 Intercambio entre Formulaciones de Fenitoína

La forma de ácido libre de fenitoína se utiliza en DILANTIN-125 Suspensión y en DILANTIN Infatabs. DILANTIN cápsulas de liberación prolongada y DILANTIN parenteral se formulan con sal sódica de fenitoína. Debido a que existe un aumento de aproximadamente un 8% en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre, en comparación con las sales de sodio, es posible que se necesiten ajustes de posología y el monitoreo del nivel sérico cuando se cambia de un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal de sodio y viceversa.

2.5 Dosificación en Pacientes con Deterioro Renal o Hepático o con Hipoalbuminemia

Debido a que la fracción de fenitoína no unida aumenta en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína se debe basar en la fracción no unida en esos pacientes [*consulte Advertencias y Precauciones (5.11) y Administración en Poblaciones Específicas (8.6)*].

2.6 Posología Geriátrica

La depuración de fenitoína disminuye levemente en los pacientes ancianos y se puede necesitar una dosificación inferior o menos frecuente [*consulte Farmacología Clínica (11.2)*].

2.7 Dosificación durante el Embarazo

Se pueden presentar disminuciones en las concentraciones séricas de fenitoína durante el embarazo debido a una farmacocinética de fenitoína alterada. Durante el embarazo, se deben realizar determinaciones periódicas de las concentraciones séricas de fenitoína y se debe ajustar la posología de DILANTIN según necesidad. Probablemente se indicará el restablecimiento de la dosis original después del parto [*consulte Administración en Poblaciones Específicas (8.1)*]. Debido a las posibles modificaciones en la unión a proteínas durante el embarazo, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína se debe basar en la fracción no unida.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

DILANTIN cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada se encuentra disponible como:

- Cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada de 100 mg

4 CONTRAINDICACIONES

DILANTIN se contraindica en pacientes con:

- Antecedentes de hipersensibilidad a fenitoína, sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5)*].
- Antecedentes de hepatotoxicidad aguda previa atribuible a la administración de fenitoína [*consulte Advertencias y Precauciones (5.8)*].
- Administración de forma simultánea con delavirdina debido al potencial de pérdida de la respuesta virológica y a la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Convulsiones Precipitadas por la Interrupción del Medicamento, Estado Epiléptico

La interrupción abrupta de fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a juicio del médico, surge la necesidad de realizar una reducción, interrupción o sustitución de la posología de medicamentos anticonvulsivos alternativos, se debe realizar de manera gradual. Sin embargo, en caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, es posible que se necesite realizar una sustitución más rápida de la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debe ser con un medicamento anticonvulsivo que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

5.2 Conductas e Ideas Suicidas

Los medicamentos antiepilepticos (AED), incluido DILANTIN, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Se debe monitorear a los pacientes tratados con cualquier AED para cualquier indicación a fin de detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas, y/o cualquier cambio extraordinario en el humor o la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 AED diferentes demostraron que los pacientes aleatorizados para recibir uno de los AED presentaban aproximadamente un doble riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8 IC del 95%: 1,2; 2,7) de pensamiento o conducta suicida, en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. En estos ensayos, que tenían una mediana de duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas entre los 27.863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24%, entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro casos de suicidio entre los pacientes tratados con el medicamento en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero la cantidad es muy pequeña para elaborar una conclusión acerca del efecto del medicamento sobre el suicidio.

Se observó un aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con los AED a la semana después de comenzar el tratamiento con medicamento con AED, el que persistió durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se prolongaron por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas después de las 24 semanas.

Generalmente, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue coherente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo del aumento del riesgo con los AED de distintos mecanismos de acción y entre un rango de indicaciones indica que el riesgo se aplica a todos los AED administrados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

En la Tabla 1 se muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 1 Riesgo por Indicación para los Medicamentos Antiepilépticos en los Análisis Combinados

| Indicación | Pacientes con Placebo con Eventos Cada 1000 Pacientes | Pacientes con Medicamentos con Eventos Cada 1000 Pacientes | Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con Medicamentos/Incidencia en Pacientes con Placebo | Diferencia de Riesgo: Medicamento Adicional Pacientes con Eventos Cada 1000 Pacientes |
|--------------|---|--|--|---|
| Epilepsia | 1,0 | 3,4 | 3,5 | 2,4 |
| Psiquiátrica | 5,7 | 8,5 | 1,5 | 2,9 |
| Otros | 1,0 | 1,8 | 1,9 | 0,9 |
| Total | 2,4 | 4,3 | 1,8 | 1,9 |

El riesgo relativo para los pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para las afecciones psiquiátricas u otras afecciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y para las indicaciones psiquiátricas.

Todo aquel que considere prescribir DILANTIN o cualquier otro AED debe establecer un equilibrio entre el riesgo de pensamientos o conductas suicidas y el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los AED se asocian a la morbilidad y mortalidad y a un aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si los pensamientos y conductas suicidas surgen durante el tratamiento, será necesario que el prescriptor considere si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado podría estar relacionada con la enfermedad en tratamiento.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AED aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y se les debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio extraordinario en el humor o comportamiento, o la aparición de pensamientos suicidas, conductas suicidas o pensamientos de autolesión. Las conductas preocupantes se deben informar de inmediato a los proveedores de salud.

5.3 Reacciones Dermatológicas Serias

Se han informado reacciones adversas cutáneas severas (SCARs, por sus siglas en inglés), en algunos casos mortales, incluyendo pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por sus siglas en inglés) [consulte *Reacciones adversas (6)*], necrólisis epidémica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés), síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y DRESS (por sus siglas en inglés), con el tratamiento con fenitoína. La aparición de los síntomas generalmente se da en el plazo de 28 días, pero se pueden

presentar más tarde. Se debe interrumpir la administración de DILANTIN ante el primer signo de erupción, a menos que la erupción claramente no esté relacionada con el medicamento. Si los signos o síntomas indican SJS/TEN, no se debe reanudar la administración del medicamento y se debe considerar una terapia alternativa. Si se presenta una erupción, se debe evaluar al paciente para verificar los signos y síntomas de la Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.4)].

Se ha encontrado una fuerte asociación en los estudios en pacientes con ascendencia china entre el riesgo de desarrollar SJS/TEN y la presencia de HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA-B, en pacientes que consumen carbamazepina. La evidencia limitada indica que HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SJS/TEN en pacientes con ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilepticos asociados a SJS/TEN, incluido fenitoína. Se debe considerar evitar la administración de fenitoína como una alternativa para carbamazepina en pacientes con resultado positivo para HLA-B*1502.

El uso de la determinación del genotipo de HLA-B*1502 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituir a la vigilancia clínica adecuada ni al manejo terapéutico de los pacientes. No se ha estudiado la función de otros posibles factores en el desarrollo y la morbilidad de SJS/TEN, tales como la dosis de medicamentos antiepilepticos (AED), el cumplimiento, los medicamentos concomitantes, las comorbilidades y el nivel del monitoreo dermatológico.

5.4 Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica

Se ha informado Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como Hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman medicamentos antiepilepticos, incluido DILANTIN. Algunos de estos eventos han sido mortales o potencialmente mortales. Generalmente, aunque no exclusivamente, DRESS se presenta con fiebre, erupción, linfadenopatía y/o inflamación facial, en asociación a la participación de otros órganos y sistemas, tales como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis que a veces se asemeja a una infección viral aguda. Generalmente, la eosinofilia está presente. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, pueden estar comprometidos otros sistemas de órganos que no se mencionan aquí. Es importante tener en cuenta que se pueden presentar manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, aunque la erupción no sea evidente. Si dichos signos o síntomas están presentes, se debe evaluar al paciente de inmediato. Se debe suspender la administración de DILANTIN si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

5.5 Hipersensibilidad

DILANTIN y otras hidantoínas se contraindican en pacientes que han presentado hipersensibilidad a fenitoína [consulte *Contraindicaciones* (4)]. Además, considere alternativas para los medicamentos estructuralmente similares, tales como carboxamidas (p. ej., carbamazepina) barbitúricos, succinimidas y oxazolidindionas (p. ej., trimetadiona) en estos mismos pacientes. Del mismo modo, si existen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en sus familiares inmediatos, considere alternativas para DILANTIN.

5.6 Efectos Cardiacos

Se han notificado casos de bradicardia y paro cardíaco en pacientes tratados con DILANTIN, tanto a las dosis y niveles recomendados de fenitoína como en asociación con la toxicidad de la fenitoína [*consulte Sobredosis (9)*]. La mayoría de los informes de paro cardíaco ocurrieron en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente.

5.7 Angioedema

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. DILANTIN debe interrumpirse inmediatamente si aparecen síntomas de angioedema, como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias superiores [*consulte Reacciones adversas (6)*].

5.8 Lesión Hepática

Con la administración de DILANTIN se han informado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos eventos pueden ser parte del espectro de DRESS o pueden ocurrir de forma aislada [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*]. Otras manifestaciones comunes incluyen ictericia, hepatomegalia, niveles séricos elevados de transaminasa, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por fenitoína varía de una rápida recuperación a resultados mortales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con DILANTIN y no volver a administrarlo.

5.9 Complicaciones Hematopoyéticas

Ocasionalmente se han informado complicaciones hematopoyéticas, algunas mortales, en asociación con la administración de DILANTIN. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Se han presentado algunos informes que señalan una relación entre fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluidos hiperplasia benigna de los nodos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación de causa/efecto, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar esa afección de otros tipos de patología de los ganglios linfáticos. Se puede producir compromiso de los ganglios linfáticos con o sin síntomas y signos de DRESS [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*].

En todos los casos de linfadenopatía, se recomienda la observación de seguimiento por un período prolongado y se deben realizar todos los esfuerzos para lograr el control de las convulsiones mediante medicamentos antiepilepticos alternativos.

5.10 Efectos sobre la Vitamina D y los Huesos

Se ha asociado la administración crónica de fenitoína en pacientes con epilepsia a la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y a fracturas óseas. Fenitoína induce a las enzimas metabolizadoras hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir los niveles de vitamina D, lo que puede provocar falta de vitamina D, hipocalcemia e hipofosfatemia. Se debe considerar el

cribado con pruebas radiológicas y de laboratorio relacionadas con los huesos, según proceda, y el inicio de planes de tratamiento conforme a los lineamientos establecidos.

5.11 Deterioro Renal o Hepático o Hipoalbuminemia

Debido a que la fracción de fenitoína no unida aumenta en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína se debe basar en la fracción no unida en esos pacientes.

5.12 Exacerbación de la Porfiria

En vista de los informes aislados que asocian fenitoína a la exacerbación de la porfiria, se debe tener precaución al administrar este medicamento en pacientes que padecen dicha enfermedad.

5.13 Teratogenicidad y Otros Daños al Recién Nacido

DILANTIN puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo [*consulte Administración en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Se han informado casos de aumento de las frecuencias de malformaciones importantes (tales como hendiduras orofaciales y defectos cardíacos), anomalías características del síndrome fetal por hidantoína, incluidos rasgos faciales y craneales dismórficos, hipoplasia ungueal y digital, anomalías del crecimiento (incluida microcefalia) y déficit cognitivo en niños que nacieron de mujeres epilépticas que tomaron fenitoína sola o en combinación con otros medicamentos antiepilepticos durante el embarazo. Se han informado diversos casos de neoplasias, incluido neuroblastoma.

Se puede presentar un trastorno de sangrado potencialmente mortal relacionado con la disminución de los niveles de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K en los recién nacidos expuestos a fenitoína en útero. Esta afección inducida por el medicamento se puede prevenir con la administración de vitamina K a la madre antes del parto y al recién nacido luego del nacimiento.

5.14 Metabolizadores Lentos de Fenitoína

Se ha detectado que un pequeño porcentaje de individuos que han recibido tratamiento con fenitoína metaboliza el medicamento lentamente. El metabolismo lento se puede deber a la disponibilidad limitada de enzimas y a la falta de inducción, lo que parece estar determinado genéticamente. Si se desarrollan signos tempranos de toxicidad del sistema nervioso central (SNC) relacionados con la dosis, se deben verificar inmediatamente los niveles séricos.

5.15 Hiperglucemia

Se ha informado hiperglicemia, como resultado de los efectos inhibitorios del medicamento sobre la liberación de insulina. Fenitoína también puede elevar los niveles séricos de glucosa en pacientes diabéticos.

5.16 Niveles Séricos de Fenitoína por sobre el Rango Terapéutico

Los niveles séricos de fenitoína sostenidos por sobre el rango terapéutico pueden producir estados de confusión conocidos como “delirios”, “psicosis” o “encefalopatía”, o atrofia y/o disfunción cerebelosas rara vez irreversibles. Por lo tanto, ante los primeros signos de toxicidad aguda, se deben verificar de inmediato los niveles séricos. Se indica la reducción de dosis de la terapia con fenitoína si los niveles séricos son excesivos; si los síntomas persisten, se recomienda la finalización del tratamiento.

5.17 Información relacionada a los excipientes del medicamento

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tener en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes miellitus.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otra parte del etiquetado:

- Convulsiones Precipitadas por la Interrupción del Medicamento, Estado Epiléptico [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Conductas e Ideas Suicidas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Reacciones Dermatológicas Serias [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica [*consulte Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Hipersensibilidad [*consulte Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Efectos Cardiacos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.6)*]
- Angioedema [*consulte Advertencias y Precauciones (5.7)*]
- Lesión Hepática [*consulte Advertencias y Precauciones (5.8)*]
- Complicaciones Hematopoyéticas [*consulte Advertencias y Precauciones (5.9)*]
- Efectos sobre la Vitamina D y los Huesos [*consulte Advertencias y Precauciones (5.10)*]
- Exacerbación de la Porfiria [*consulte Advertencias y Precauciones (5.12)*]
- Teratogenicidad y Otros Daños al Recién Nacido [*consulte Advertencias y Precauciones (5.13)*]
- Hiperglucemias [*consulte Advertencias y Precauciones (5.15)*]

En estudios clínicos o informes de postcomercialización, se identificaron las siguientes reacciones adversas asociadas a la administración de DILANTIN. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Cuerpo en General: Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción y raramente en formas más serias y DRESS, así como angioedema [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3, 5.4, 5.7)*]. También se ha informado anafilaxia.

También ha habido informes de engrosamiento de los rasgos faciales, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías de inmunoglobulina.

Sistema Digestivo: Insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, náuseas, vómitos, estreñimiento, alargamiento de los labios e hiperplasia gingival.

Sistema Hematológico y Linfático: Ocasionalmente se han informado complicaciones hematopoyéticas, algunas mortales, en asociación con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Si bien se han presentado macrócitosis y anemia megaloblástica, estas afecciones normalmente responden a la terapia con ácido fólico. Se ha informado linfadenopatía que incluye hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin [*consulte Advertencias y Precauciones (5.9)*].

Alteraciones en los Resultados de las Prueba de Laboratorio: La fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de las hormonas de la tiroideas (T4 y T3), en ocasiones, con aumento de la hormona estimulante de la tiroide (TSH), pero en general en caso de ausencia de hipotiroidismo clínico. La fenitoína también puede producir valores menores a los normales para las pruebas de dexametasona o metirapona. Fenitoína puede producir aumentos en los niveles séricos de glucosa [*consulte Advertencias y Precauciones (5.15)*], fosfatasa alcalina y glutamiltranspeptidasa gamma (GGT).

Sistema Nervioso: Las reacciones adversas más comunes encontradas con la terapia con fenitoína son reacciones del sistema nervioso y generalmente están relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se han observados mareos, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, parestesias y dolor de cabeza. También ha habido informes poco frecuentes de discinesias inducidas por fenitoína, incluidos corea, distonía, temblor y asterixis, similares a aquellas inducidas por fenotiazina y otros medicamentos neurolépticos. Se ha informado atrofia cerebelosa, la que parece ser más probable en entornos de niveles elevados de fenitoína y/o con la administración a largo plazo de fenitoína [*consulte Advertencias y Precauciones (5.16)*]. Se ha observado una polineuropatía periférica sensorial predominante en los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con fenitoína.

Piel y Anexos: Las manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas por fiebre, han incluido erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. Una erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más común; los otros tipos de dermatitis se presentan con más poca frecuencia. Otras formas más serias que pueden ser mortales han incluido ampollas, dermatitis exfoliativa o purpúrica, pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*]. También ha habido informes de hipertricosis y urticaria.

Sentidos Especiales: Sensación del gusto alterada, incluido un sabor metálico.

Urogenital: Enfermedad de La Peyronie.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fenitoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y tiende al desplazamiento competitivo. Fenitoína se metaboliza mediante las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9 y CYP2C19, y es particularmente susceptible a las interacciones medicamentosas inhibitorias, debido a que se somete a un metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones de fenitoína circulante y aumentar el riesgo de toxicidad del medicamento. Cuando se sospecha de una interacción medicamentosa, se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína.

Fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas que metabolizan medicamentos.

7.1 Medicamentos que Afectan las Concentraciones de Fenitoína

En la Tabla 2 se incluyen las interacciones medicamentosas que ocurren comúnmente y que afectan las concentraciones de fenitoína. Sin embargo, no está previsto que esta lista sea inclusiva o exhaustiva. Se debe consultar la información de prescripción individual sobre los medicamentos relevantes.

La adición o la interrupción de la administración de estos agentes en los pacientes en terapia con fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar el resultado clínico óptimo.

Tabla 2: Medicamentos que Afectan las Concentraciones de Fenitoína

| Agente de Interacción | Ejemplos |
|---|---|
| Medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína | |
| Medicamentos antiepilépticos | Etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metsuximida, topiramato |
| Azoles | Fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol |
| Agentes antineoplásicos | Capecitabina, fluorouracilo |
| Antidepresivos | Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina |
| Agentes reductores del ácido gástrico | Antagonistas de H ₂ (cimetidina), omeprazol |
| Sulfonamidas | Sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoazol-trimetoprima |
| Otros | Ingesta aguda de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepóxido, disulfiram, estrógeno, fluvastatina, isoniazida, metilfenidato, fenotiazinas, salicilatos, ticlopidina, tolbutamida, trazodona, warfarina |
| Medicamentos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína | |
| Antiácidos ^a | Carbonato de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio <i>Prevención o Manejo Terapéutico:</i> No se deben tomar antiácidos y fenitoína en el mismo momento del día |
| Agentes antineoplásicos normalmente en combinación | Bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato |
| Agentes antivirales | Fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir |
| Medicamentos antiepilépticos | Carbamazepina, vigabatrina |
| Otros | Abuso crónico de alcohol, diazepam, diazóxido, ácido fólico, reserpina, rifampicina, hierba de San Juan ^b , sucralfato, teofilina |

| Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína | |
|--|---|
| Medicamentos antiepilepticos | Fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico |

^a Los antiácidos pueden afectar la absorción de fenitoína.

^b La potencia de inducción de la hierba de San Juan puede variar ampliamente según la preparación.

7.2 Medicamentos Afectados por la Administración de Fenitoína

En la Tabla 3 se incluyen las interacciones medicamentosas que ocurren comúnmente y que se ven afectadas por la administración de fenitoína. Sin embargo, no está previsto que esta lista sea inclusiva o exhaustiva. Se deben consultar los prospectos de empaque individuales del medicamento. La adición o la interrupción de la administración de fenitoína durante la terapia concomitante con estos agentes puede requerir el ajuste de la dosis de estos agentes para alcanzar el resultado clínico óptimo.

Tabla 3: Medicamentos Afectados por la Administración de Fenitoína

| Agente de Interacción | Ejemplos |
|--|---|
| Medicamentos cuya eficacia se ve deteriorada por la administración de fenitoína | |
| Azoles | Fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol |
| Agentes antineoplásicos | Irinotecan, paclitaxel, tenipósido |
| Delavirdina | La administración de fenitoína puede disminuir considerablemente las concentraciones de delavirdina. Esto puede provocar la pérdida de la respuesta virológica y una posible resistencia [<i>consulte Contraindicaciones (4)</i>]. |
| Agentes bloqueadores neuromusculares | Cisatracurio, pancuronio, rocuronio y vecuronio: se ha producido resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes en pacientes en tratamiento crónico con fenitoína. Se desconoce si la administración de fenitoína tiene el mismo efecto sobre otros agentes no despolarizantes. <i>Prevención o Manejo Terapéutico:</i> Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para una recuperación del bloqueo neuromuscular más rápida que la esperada, y los requisitos de la tasa de infusión pueden ser mayores. |
| Warfarina | Se han informado aumentos y disminuciones en las respuestas de PT/INR (tiempo de protombina/Relación Normalizada Internacional) cuando fenitoína se administra de forma simultánea con warfarina |
| Otros | Corticosteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, paroxetina, quinidina, rifampicina, sertralina, teofilina y vitamina D |
| Medicamentos cuyo nivel disminuye por la administración de fenitoína | |
| Medicamentos antiepilepticos ^a | Carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina |
| Agentes antilipémicos | Atorvastatina, fluvastatina, simvastatina |
| Agentes antivirales | Efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir Fosamprenavir: cuando se administra fenitoína con fosamprenavir solo puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo. Fenitoína, cuando se administra con la combinación de fosamprenavir y ritonavir, puede aumentar la concentración de amprenavir |
| Bloqueadores de los canales de calcio | Nifedipina, nimodipina, nisoldipina, verapamil |

| | |
|-------|---|
| Otros | Albendazol (disminuye el metabolito activo), clorpropamida, clozapina, ciclosporina, digoxina, disopiramida, ácido fólico, metadona, mexiletina, praziquantel, quetiapina |
|-------|---|

^a El efecto de la administración de fenitoína sobre los niveles séricos de fenobarbital, ácido valproico y valproato de sodio es impredecible

7.3 Interacción Medicamentosa con Preparados Nutricionales/Alimentación Enteral

Los informes de la bibliografía indican que los pacientes que han recibido preparados de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen niveles séricos de fenitoína menores a los esperados. Por lo tanto, se indica no administrar fenitoína de forma concomitante con un preparado de alimentación enteral. Para estos pacientes, es posible que se necesite un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

7.4 Interacciones entre Pruebas de Laboratorio/Medicamentos:

Se debe tener cuidado cuando se utilicen métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones séricas de fenitoína.

8 ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de Exposición en el Embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a medicamentos antiepilepticos (AED), tales como DILANTIN, durante el embarazo.

Resumen de Riesgos

En seres humanos, la exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. La exposición prenatal a la fenitoína está asociada con un aumento de la incidencia de malformaciones importantes, incluyendo hendiduras orofaciales y defectos cardíacos. Además, se ha descrito el síndrome fetal por hidantoína, un patrón de anomalías que incluye rasgos faciales y craneales dismórficos, hipoplasia de uñas y dígitos, anomalías del crecimiento (incluida microcefalia) y déficit cognitivo en niños que nacieron de mujeres epilépticas que tomaron fenitoína sola o en combinación con otros medicamentos antiepilepticos durante el embarazo [*consulte Datos*]. Se han informado diversos casos de neoplasias, incluido neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

La administración de fenitoína en animales preñados produjo un aumento en la incidencia de malformaciones fetales y otras manifestaciones de toxicidad del desarrollo (incluidos muerte embriofetal, deterioro del crecimiento y anomalías de la conducta) en múltiples especies en dosis de importancia clínica [*consulte Datos*].

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada.

Consideraciones Clínicas

Riesgo Materno Asociado a la Enfermedad

Se puede presentar un aumento en la frecuencia de convulsiones durante el embarazo debido a una farmacocinética de fenitoína alterada. Puede ser valiosa la determinación periódica de las concentraciones séricas de fenitoína en el manejo terapéutico de mujeres embarazadas como guía para el ajuste adecuado de la posología [*consulte Dosis y Administración (2.3, 2.7)*]. Sin embargo, probablemente se indicará el restablecimiento de la dosis original después del parto [*consulte Farmacología Clínica (11.2)*].

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

Se puede presentar un trastorno de sangrado potencialmente mortal relacionado con la disminución de los niveles de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K en los recién nacidos expuestos a fenitoína *en útero*. Esta afección inducida por el medicamento se puede prevenir con la administración de vitamina K a la madre antes del parto y al recién nacido luego del nacimiento.

Datos

Datos en Humanos

Los metaanálisis utilizando datos publicados de estudios observacionales y registros, han estimado un riesgo aproximadamente 2,4 veces mayor de cualquier malformación importante en niños con exposición prenatal a la fenitoína en comparación con los controles. Se ha reportado un mayor riesgo de defectos cardíacos, hendiduras faciales e hipoplasia digital. El síndrome de hidantoína fetal es un patrón de anomalías congénitas, incluyendo anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dígitos deficiencia del crecimiento prenatal y deficiencias en el desarrollo neurológico.

Datos sobre Animales

La administración de fenitoína a ratas, conejos y ratones preñadas durante la organogénesis produjo muerte embriofetal, malformaciones fetales y disminución del crecimiento fetal. Se observaron malformaciones (incluidas anomalías craneofaciales, cardiovasculares, neurales, en las extremidades y los dedos) en ratas, conejos y ratones en dosis a partir de 100 mg/kg, 75 mg/kg y 12,5 mg/kg, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

Fenitoína se excreta en la leche materna humana. Se deben considerar los beneficios del amamantamiento para la salud y el desarrollo, junto con la necesidad clínica de la administración de DILANTIN en la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante amamantado debido a la administración de DILANTIN o a cualquier afección materna subyacente.

8.3 Administración Pediátrica

Las cápsulas de 100 mg de DILANTIN pueden administrarse en niños de 6 años en adelante, si su profesional de la salud lo considera apropiado en función de su peso y la fuerza y la forma de farmacéutica disponible. Inicialmente, 5 mg/kg/día en dos o tres

dosis divididas equitativamente, con una posología posterior individualizada hasta un máximo de 300 mg diarios. Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es generalmente de 4 a 8 mg/kg. Es posible que los niños mayores de 6 años y los adolescentes necesiten la posología mínima en adultos (300 mg/día) [*consulte Posología y Administración (2.2)*].

8.4 Administración Geriátrica

La depuración de fenitoína tiende a disminuir con el aumento de los años [*consulte Farmacología Clínica (11.2)*]. Se puede necesitar una dosificación más baja o menos frecuente [*consulte Posología y Administración (2.6)*].

8.5 Deterioro Renal y/o Hepático o Hipoalbuminemia

El hígado es el principal centro de biotransformación de fenitoína; los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes ancianos, o aquellos gravemente enfermos, pueden presentar signos tempranos de toxicidad.

Debido a que la fracción de fenitoína no unida aumenta en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, el monitoreo de los niveles séricos de fenitoína se debe basar en la fracción no unida en esos pacientes.

9 SOBREDOSIS

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. Se calcula que la dosis letal en adultos es de 2 a 5 gramos. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, letargo, balbuceo, visión borrosa, náuseas y vómitos. El paciente puede caer en un estado comatoso e hipotensivo. Se han notificado bradicardia y paro cardíaco [*consulte Advertencias y Precauciones (5.6)*]. La muerte se produce debido a una depresión respiratoria y circulatoria.

Existen variaciones marcadas entre los individuos con respecto a los niveles séricos de fenitoína en los que puede ocurrir la toxicidad. El nistagmo de mirada lateral generalmente aparece a los 20 mcg/mL y la ataxia a los 30 mcg/mL; la disartria y el letargo aparecen cuando la concentración sérica es >40 mcg/mL, pero se ha informado una concentración tan alta como de 50 mcg/mL sin que aparezca evidencia de toxicidad. Se han llegado a tomar dosis hasta 25 veces superiores a la dosis terapéutica y que han producido concentraciones séricas superiores a 100 mcg/mL con recuperación total. Se ha informado atrofia y disfunción cerebelosas irreversibles.

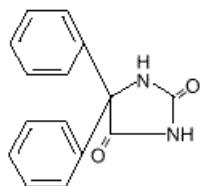
Tratamiento: El tratamiento no es específico, ya que no se conoce un antídoto.

Se debe observar la adecuación de los sistemas respiratorio y circulatorio y se deben utilizar las medidas de apoyo adecuadas. Se puede considerar hemodiálisis, ya que fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado transfusión de cambio total en el tratamiento de la intoxicación severa en pacientes pediátricos.

En sobredosis agudas, se debe tener en cuenta la posibilidad de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

10 DESCRIPCIÓN

DILANTIN (fenitoína) se relaciona en estructura química con los barbitúricos, pero tiene un anillo de 5 miembros. El nombre químico es 5,5-difenil-2,4 imidazolidinediona, y tiene la siguiente fórmula estructural:



Cada 100 mg de DILANTIN-100 mg (*cápsulas de fenitoína sódica de liberación prolongada*) para administración oral contiene 100 mg de fenitoína sódica. El rendimiento *in vivo* del producto se caracteriza por una tasa de absorción prolongada y lenta con concentraciones sanguíneas máximas esperadas en 4 a 12 horas, a diferencia de las *Cápsulas de Fenitoína Sódica Rápida* con una tasa de absorción rápida con concentraciones sanguíneas máximas esperadas en 1½ a 3 horas.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilepticos derivados de hidantoínas. Código ATC: N03AB02.

11.1 Mecanismo de Acción

El mecanismo preciso por el cual fenitoína ejerce su efecto terapéutico no se ha establecido, pero se cree que involucra el bloqueo de los canales de sodio de la membrana que dependen del voltaje, lo que produce una disminución en las descargas neuronales sostenidas de alta frecuencia.

11.2 Farmacocinética

Absorción

Para DILANTIN cápsulas, los niveles séricos máximos se presentan 4 a 12 horas después de la administración. Los niveles terapéuticos en estado de equilibrio se alcanzan al menos 7 a 10 días (5 a 7 vidas medias) después del inicio de la terapia con las dosis recomendadas de 300 mg/día. Cuando es necesario realizar determinaciones del nivel sérico, estas se deben obtener al menos 5 a 7 vidas medias después del inicio del tratamiento, modificación de la dosis o adición o sustracción de otro medicamento al régimen, de manera que se alcance el estado de equilibrio.

Distribución

Fenitoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas séricas.

Eliminación

La vida media plasmática de fenitoína en el ser humano después de su administración oral dura en promedio 22 horas, con un rango de 7 a 42 horas.

Metabolismo

Fenitoína se metaboliza mediante las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9 y CYP2C19. Debido a que fenitoína se hidroxila en el hígado mediante un sistema de enzimas, el que es saturable a niveles séricos altos, las dosis pequeñas crecientes pueden aumentar la vida media y producir aumentos muy sustanciales en los niveles séricos, cuando estos se encuentran en el rango superior. El nivel en estado de equilibrio puede aumentar de manera desproporcionada, con resultado de intoxicación, a partir de un aumento de un 10% o más en la posología.

Se alcanzaron niveles séricos estables de fenitoína en la mayoría de los pacientes mantenidos con una posología estable. Puede haber una gran variabilidad entre pacientes en los niveles séricos de fenitoína con posologías equivalentes. Los pacientes con niveles inusualmente bajos pueden no cumplir con el tratamiento o ser hipometabolizadores de fenitoína. Se producen niveles inusualmente altos debido a la enfermedad hepática, alelos de CYP2C9 y CYP2C19 variantes o a interacciones medicamentosas que resultan en una interferencia metabólica. El paciente con grandes variaciones en los niveles séricos de fenitoína, a pesar de las dosis estándar, presenta un problema clínico difícil. Las determinaciones del nivel sérico de tales pacientes pueden ser particularmente útiles. Debido a que fenitoína se une altamente a la proteína, se pueden modificar los niveles de fenitoína libre en pacientes cuyas características de unión a proteínas son distintas a lo normal.

Excreción

La mayor parte del medicamento se excreta en la bilis como metabolitos inactivos, los que luego se reabsorben desde el tracto intestinal y se excretan en la orina. La excreción urinaria de fenitoína y sus metabolitos se produce parcialmente por filtración glomerular, pero la mayor parte se produce por secreción tubular.

Poblaciones Específicas

Edad: Población Geriátrica:

La depuración de fenitoína tiende a disminuir con el aumento de la edad (20% menos en pacientes mayores de 70 años de edad, en relación con aquella en pacientes de 20 a 30 años de edad). Ya que la depuración de fenitoína disminuye levemente en los pacientes ancianos, se puede necesitar una dosificación inferior o menos frecuente [*consulte Posología y Administración (2.6)*].

Sexo/Raza:

El sexo y la raza no tienen un impacto significativo en la farmacocinética de fenitoína.

Deterioro Renal o Hepático:

Se ha informado un aumento en la fracción de fenitoína no unida en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia.

Embarazo:

En la bibliografía se ha informado que la depuración plasmática de fenitoína por lo general aumentó durante el embarazo, alcanzó el pico en el tercer trimestre y volvió al nivel previo al embarazo algunas semanas o meses después del parto.

Estudios de Interacción Medicamentosa

Fenitoína se metaboliza mediante las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9 y CYP2C19. Fenitoína es un inductor potente de las enzimas hepáticas que metabolizan medicamentos [*consulte Interacciones Medicamentosas (7.1, 7.2)*].

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis [consulte Advertencias y Precauciones (5.9)]

En los estudios de carcinogenicidad, se administró fenitoína en la dieta de ratones (10, 25 o 45 mg/kg/día) y ratas (25, 50 o 100 mg/kg/día) durante 2 años. Las incidencias de tumores hepatocelulares aumentaron en ratones macho y hembra con la dosis más alta. No se observaron aumentos en la incidencia de tumores en ratas. Las dosis más altas analizadas en estos estudios se asociaron a niveles séricos máximos de fenitoína por debajo de las concentraciones terapéuticas de seres humanos.

En los estudios de carcinogenicidad informados en la bibliografía, se administró fenitoína durante 2 años en la dieta de ratones en dosis de hasta 600 ppm (aproximadamente 160 mg/kg/día) y en la dieta de ratas en dosis de hasta 2400 ppm (aproximadamente 120 mg/kg/día). Las incidencias de tumores hepatocelulares aumentaron en ratones hembra con todas las dosis analizadas a excepción de la más baja. No se observaron aumentos en la incidencia de tumores en ratas.

Mutagénesis

Fenitoína resultó negativa en la prueba Ames y en el ensayo de clastogenicidad *in vitro* en células de ovario de hámster chino (CHO).

En los estudios informados en la bibliografía, fenitoína resultó negativa en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* y en el ensayo de micronúcleos *in vivo* en ratón. Fenitoína fue clastogénica en el ensayo de intercambio de cromátides hermanas *in vitro* en las células de CHO.

Fertilidad

Fenitoína no se ha evaluado adecuadamente para determinar los efectos sobre la fertilidad de machos y hembras.

13 ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Consérvese a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

14 INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE

Información de Administración

Aconseje a los pacientes que toman fenitoína sobre la importancia de adherirse estrictamente a la pauta posológica prescrita y de informar al médico sobre cualquier afección clínica en la que no sea posible tomar el medicamento de forma oral como se prescribió, p. ej., cirugía, etc.

Aconseje a los pacientes que no ingieran las cápsulas que están descoloridas.

Interrupción de la Administración de Medicamentos Antiepilépticos

Aconseje a los pacientes que no interrumpan la administración de DILANTIN sin consultar con su proveedor de salud. Por lo general, la administración de DILANTIN se debe interrumpir gradualmente para reducir el posible aumento en la frecuencia de convulsiones y del estado epiléptico [*consulte Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Conductas e Ideas Suicidas

Recomienda a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AED, incluido DILANTIN, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y aconséjelos sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio extraordinario en el humor o comportamiento, o la aparición de pensamientos suicidas, conductas suicidas o pensamientos de autolesión. Las conductas preocupantes se deben informar inmediatamente a los proveedores de salud [*consulte Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Reacciones dermatológicas graves

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas tempranos de las reacciones adversas cutáneas graves y aconséjelos para que notifiquen cualquier ocurrencia de inmediato a un médico [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Possibles Signos de Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y Otras Reacciones Sistémicas

Aconseje a los pacientes sobre los signos y síntomas de toxicidad tempranos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas, de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, aparición fácil de hematomas, linfadenopatía, inflamación facial y hemorragia petequial o purpúrica y en caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómitos o ictericia. Aconseje al paciente que, ya que estos signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, debe informar de inmediato al médico sobre cualquier presentación de estos síntomas. Además, aconseje al paciente que estos signos y síntomas se deben informar incluso si son leves o si se presentan después de la administración prolongada [*consulte Advertencias y Precauciones (5.3, 5.4, 5.5, 5.8, 5.9)*].

Efectos Cardiacos

Aconseje a los pacientes que se han notificado casos de bradicardia y paro cardíaco, tanto a las dosis y niveles recomendados de fenitoína como en asociación con la toxicidad de la fenitoína. Los pacientes deben informar los signos o síntomas cardíacos a su proveedor de atención médica [*consulte Advertencias y Precauciones (5.6) y Sobredosis (9)*].

Angioedema

Aconseje a los pacientes que suspendan DILANTIN y busquen atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas de angioedema, como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias superiores [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Efectos del Consumo de Alcohol y Otros Medicamentos e Interacciones Medicamentosas con Medicamentos de Venta Libre

Aconseje a los pacientes que no consuman otros medicamentos o bebidas alcohólicas sin antes consultar a su médico [*consulte Interacciones Medicamentosas (7.1, 7.2)*].

Informe a los pacientes que ciertos medicamentos de venta libre (p. ej., antiácidos, cimetidina y omeprazol), vitaminas (p. ej., ácido fólico) y suplementos a base de hierbas (p. ej., hierba de San Juan) pueden alterar sus niveles de fenitoína.

Hiperglucemia

Aconseje a los pacientes que DILANTIN puede causar un aumento en los niveles de glucosa en la sangre [*consulte Advertencias y Precauciones (5.15)*].

Hiperplasia Gingival

Aconseje a los pacientes sobre la importancia de una buena higiene dental para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Efectos Neurológicos

Advierta a los pacientes que DILANTIN puede causar mareos, trastorno de la marcha, disminución de la coordinación y somnolencia. Aconseje a los pacientes que toman DILANTIN que no conduzcan, operen maquinaria compleja ni participen en otras actividades peligrosas hasta que se hayan acostumbrado a cualquiera de tales efectos asociados al tratamiento con DILANTIN.

Administración en el Embarazo

Informe a las mujeres embarazadas y en edad fértil que el consumo de DILANTIN durante el embarazo puede causar daño al feto, incluidos el aumento del riesgo de labio

hendido y/o paladar hendido (hendiduras orales), defectos cardíacos, rasgos faciales y craneales dismórficos, hipoplasia ungueal y digital, anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia) y déficits cognitivos. Cuando corresponda, aconseje a las mujeres embarazadas y en edad fértil sobre opciones terapéuticas alternativas. Aconseje a mujeres en edad fértil que no tengan planes de embarazo sobre el uso de anticonceptivos efectivos durante la administración de DILANTIN, teniendo en cuenta que es posible una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales [*consulte Interacciones Medicamentosas (7.2)*].

Indique a los pacientes que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o piensan embarazarse durante el tratamiento, y que notifiquen a su médico si están en período de lactancia o piensan amamantar durante el tratamiento [*consulte Administración en Poblaciones Específicas (8.1, 8.2)*].

Referencias

- USPI LAB-0375-9.0; revisión Diciembre 2012
- USPI LAB-0375-10.0; revisión Abril 2013
- USPI LAB-0375-11.0; revisión Septiembre 2013
- USPI LAB-0375-14.0; revisión Abril 2014
- USPI LAB-0375-15.0; revisión Septiembre 2014
- USPI LAB-0375-16.0; revisión Octubre 2014
- USPI LAB-0375-17.0; revisión Abril 2015
- USPI LAB-0375-18.0; revisión Julio 2015
- USPI LAB-0375-19.0; revisión Diciembre 2015
- USPI LAB-0375-20.0; revisión Abril 2016
- USPI LAB-0375-21.0; revisión Mayo 2016
- USPI LAB-0375-23.0; revisión Diciembre 2016
- USPI LAB-0375-24.0; revisión Febrero 2017
- USPI LAB-0375-25.0; revisión Febrero 2017
- USPI LAB-0375-26.0; revisión Abril 2017
- USPI LAB-0375-27.0; revisión Agosto 2017
- USPI LAB-0375-28.0; revisión Agosto 2017
- USPI LAB-0375-29.0; revisión Octubre 2017
- USPI LAB-0375-30.0; revisión Noviembre 2018
- USPI LAB-0375-31.0; revisión Diciembre 2018