

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Epamin[®]
Fenitoína
Suspensión
0.75 g, 2.50 g

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Epamin[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Fenitoína

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Suspensión

Cada 100 mL contiene:

<i>Fenitoína</i>	0.75 g	2.50 g
Excipiente cbp	100 mL	100 mL

(Una cucharadita de 5 mL contiene el equivalente a 37.5 mg o 125 mg de fenitoína)

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y de crisis parciales complejas (psicomotoras, lóbulo temporal), así como para la prevención y tratamiento de ataques ocurridos durante o posteriores a eventos neuroquirúrgicos. La fenitoína también ha sido usada en el tratamiento de la neuralgia trigeminal.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

La fenitoína es un ácido débil y tiene una hidro-solubilidad limitada, aún en el intestino. El compuesto es absorbido en forma lenta y variable después de la administración oral. Una vez completada la absorción se distribuye rápidamente a todos los tejidos.

La vida media plasmática de la fenitoína en el hombre es en promedio de 22 horas con un rango de 7 a 42 horas. Los niveles terapéuticos del equilibrio del fármaco se alcanzan en 7 a 10 días después de iniciada la terapia con las dosis recomendadas de 300 mg/día. Con las formulaciones orales de fenitoína se obtienen niveles séricos máximos en 1^{1/2} a 3 horas después de la administración. La fenitoína tiene un volumen aparente de distribución de 0.6 L/kg con una elevada unión (90%) a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina.

Los niveles de fenitoína libre pueden estar alterados en pacientes cuyas características de unión a proteínas difieren de lo normal. La fenitoína se distribuye al LCR, saliva, semen, líquidos gástricos, bilis y leche materna. La concentración de fenitoína en el líquido cefalorraquídeo, cerebro y saliva se aproxima al nivel de la fenitoína libre en el plasma.

La fenitoína es biotransformada en el hígado por el metabolismo oxidativo. La principal vía involucra la 4-hidroxilación, la cual representa 80% de todos los metabolitos, la enzima CYP2C9 juega un papel importante en el metabolismo de la fenitoína (90% de la depuración intrínseca neta), mientras que CYP2C19 tiene una participación menor en este proceso (10% de la depuración intrínseca neta). Esta contribución relativa de CYP2C19 al metabolismo de fenitoína puede aumentar cuando las concentraciones de fenitoína son más altas.

Debido a que el sistema del citocromo involucrado en la hidroxidación de la fenitoína en el hígado es saturable a concentraciones séricas elevadas, pequeños incrementos en la dosis de fenitoína pueden aumentar su vida media y producir cambios sustanciales en los niveles séricos cuando éstos se encuentran o exceden el rango terapéutico superior. El nivel en el equilibrio puede aumentar desproporcionadamente hasta dar como resultado una intoxicación cuando se incrementa la dosis en un 10% o más. La depuración de fenitoína se ve afectada por los inhibidores de CYP2C9 tales como fenilbutazona y sulfafenazol. También se ha observado un deterioro en la depuración en pacientes que han recibido inhibidores de CYP 2C19 como ticlopidina.

La mayor parte del fármaco es excretada en la bilis en forma de metabolitos inactivos que son luego reabsorbidos del tracto gastrointestinal y eliminados en la orina parcialmente a través de la filtración glomerular pero, aún más importante, por secreción tubular. Menos de 5% de la fenitoína es excretada en forma del compuesto parental.

En la mayoría de los pacientes mantenidos con una dosis constante de una formulación oral, se han alcanzado niveles séricos estables de fenitoína. Existe una amplia variabilidad inter-paciente en los niveles séricos de fenitoína con dosis equivalentes. En los pacientes con niveles séricos inusualmente bajos puede deberse a falta de apego al tratamiento o a que son metabolizadores ultrarrápidos de fenitoína. Generalmente, los niveles elevados son consecuencia de la enfermedad hepática, deficiencia enzimática congénita o interacciones con fármacos que conducen a una interferencia metabólica. El paciente con amplias variaciones en los niveles séricos de fenitoína, a pesar de las dosis estándar, representa un problema clínico difícil. Las mediciones de los niveles séricos en dichos pacientes pueden ser particularmente útiles. De ser necesarias, deben ser obtenidas 7 a 10 días después de iniciado el tratamiento, después del cambio de la dosificación o de la adición o eliminación de otro fármaco al régimen para permitir que se alcance un nuevo estado de equilibrio. Los niveles mínimos, obtenidos inmediatamente antes de la siguiente dosis programada del paciente, aportan información sobre el rango de niveles séricos clínicamente efectivos y confirman el cumplimiento terapéutico del paciente. Los niveles máximos del fármaco, obtenidos en el momento de la concentración máxima esperada, indican el umbral individual de aparición de efectos colaterales relacionados con la dosis.

Los estudios clínicos muestran que independientemente de si las tabletas son masticadas o no son bioequivalentes, producen niveles séricos aproximadamente similares y son absorbidas más rápidamente que las cápsulas de 100 mg.

Interacción farmacocinética

La administración concomitante de tabletas de nelfinavir (1.250 mg dos veces al día) con la cápsula de fenitoína (300 mg una vez al día) no cambia la concentración plasmática de nelfinavir. Sin embargo, la coadministración de nelfinavir redujo los valores del ABC de fenitoína (total) y de fenitoína libre en 29% y 28% respectivamente.

Poblaciones especiales

Los pacientes con enfermedad renal o hepática: Ver sección Precauciones generales.

Edad: El aclaramiento de la fenitoína tiende a disminuir al aumentar la edad (20% menor en los pacientes mayores de 70 años de edad con respecto a la de los pacientes de 20-30 años de edad). La dosis de fenitoína requerida es muy variable y debe ser individual (ver sección Dosis y vía de administración – Dosificación en poblaciones especiales – Pacientes de edad avanzada).

Propiedades Farmacodinámicas.

La fenitoína es un fármaco anticonvulsivante que puede ser útil en el tratamiento de la epilepsia. El sitio primario de acción parece ser la corteza motora donde se inhibe la diseminación de la actividad convulsiva. Posiblemente a través de la promoción del flujo de sodio de las neuronas, la fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiper-excitabilidad causada por la estimulación excesiva o los cambios ambientales capaces de reducir el gradiente de sodio de la membrana. Esto incluye la reducción de la potenciación post-tetánica a niveles sinápticos. La pérdida de la potenciación post-tetánica previene los focos de ataques corticales de las áreas corticales detonantes adyacentes. La fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tallo cerebral responsables de la fase tónica de los ataques tónicos-clónicos (gran mal).

6. CONTRAINDICACIONES

La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína o a sus ingredientes inactivos o a otras hidantoínas.

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

7. PRECAUCIONES GENERALES

Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso

General

La fenitoína no es efectiva en ataques de ausencia (pequeño mal). En presencia de ataques tónicos-clónicos (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere la terapia combinada con otros fármacos.

La fenitoína no está indicada en convulsiones debidas a hipoglicemia o a otras causas metabólicas. Se requieren procedimientos de diagnóstico adecuados.

La fenitoína no debe ser discontinuada en forma abrupta, debido a la posibilidad de aumento en la frecuencia de ataques, incluyendo estado de mal epiléptico. Si a criterio del médico, se requiere reducir la dosis, discontinuar o sustituir por una medicación antiepiléptica alterna, esto debe hacerse gradualmente. Sin embargo, en el caso de reacción alérgica o de hipersensibilidad, puede ser necesaria la sustitución rápida por una terapia alterna. En este caso, la terapia alterna, debe ser un fármaco anticonvulsivante, no perteneciente a la clase química de las hidantoínas.

Un pequeño porcentaje de individuos tratados con fenitoína, metabolizan el fármaco lentamente. El metabolismo lento, puede ser debido a una disponibilidad enzimática limitada y a la ausencia de inducción; lo cual parece estar determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta alcohólica aguda puede aumentar los niveles séricos de fenitoína, mientras la ingesta crónica de alcohol, puede reducir los niveles séricos.

Debido a un incremento en la fracción de fenitoína no unida en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de fenitoína total debe hacerse con precaución. La concentración no unida de fenitoína puede estar elevada en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína no unidas pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes

Suicidio

Se ha reportado ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo por uso de fenitoína.

Efectos cardiacos

Se han notificado casos de bradicardia y asistolia/paro cardiaco, más comúnmente en asociación con la toxicidad de la fenitoína (ver sección Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental), pero también a las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (HSS/DRESS)

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ha sido reportado en pacientes que toman anticonvulsivos, incluyendo fenitoína. Algunos de estos eventos han sido fatales o amenazantes para la vida.

Típicamente, aunque no de forma exclusiva, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción cutánea o linfadenopatía, en asociación con el involucramiento de otro órgano sistema como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden

parecerse a los de una infección viral aguda. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre el primer contacto con el medicamento y los síntomas es generalmente de 2-4 semanas, aunque se han reportado casos en individuos recibiendo anticonvulsivos por 3 meses o más. Si ocurriesen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. La fenitoína se debe suspender si no puede establecerse una etiología alterna para los signos y síntomas.

Los pacientes con mayor riesgo de contraer HSS/DRESS incluyen pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros anticonvulsivos), pacientes con historia familiar de este síndrome y pacientes inmunodeprimidos. El síndrome es más intenso en personas previamente sensibilizadas.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Niveles séricos sostenidos de fenitoína, que excedan el rango óptimo, deben producir estados de confusión relacionados, tales como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o una rara disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. En consecuencia, se recomienda la determinación de los niveles séricos del fármaco, ante el primer signo de toxicidad aguda. Está indicada la reducción de la terapia con fenitoína si los niveles son excesivos; si persisten los síntomas, se recomienda concluir la terapia con fenitoína.

Sistema hematopoyético

Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos fatales, con la administración de fenitoína. Estas incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin mielosupresión.

Algunos reportes han sugerido una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo hiperplasia benigna de ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa y efecto, la presencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar esta condición de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir, en presencia o no de signos y síntomas que se asemejan a HSS/DRESS (ver Sección Precauciones generales – Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos). En todos los casos de linfadenopatía, se recomienda una observación de seguimiento por un período prolongado y realizar los esfuerzos adecuados para alcanzar el control de las convulsiones, con fármacos anticonvulsivantes alternas.

Aunque se ha observado macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a la terapia con ácido fólico. Si se añade ácido fólico a la terapia con fenitoína, es posible que disminuya el control de las convulsiones.

Lesión Hepática

El hígado es el principal sitio de biotransformación de fenitoína.

Se ha reportado hepatitis tóxica y daño hepático que pueden ser fatales en casos raros.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos infrecuentes de falla hepática aguda, con el uso de fenitoína. Estos episodios ocurren generalmente dentro de los primeros 2 meses del tratamiento y podrían relacionarse con HSS/DRESS (ver Sección Precauciones generales – Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos). Los pacientes con deterioro de la función hepática, de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos podrían presentar signos tempranos de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, oscila desde la recuperación rápida a la evolución fatal. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser discontinuada inmediatamente y no readministrada.

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

Reacciones cutáneas graves

La fenitoína puede provocar eventos adversos cutáneos severos raros, tales como pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG) (ver sección Reacciones secundarias y adversas – Sistema

cutáneo) tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), y DRESS, los cuales pueden ser fatales. Aunque las reacciones serias en la piel pueden ocurrir sin previo aviso, los pacientes deben estar atentos a la aparición de erupciones cutáneas y otros síntomas de HSS/DRESS (ver Sección Precauciones generales – Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos) y deben buscar de inmediato la opinión del médico cuando se observen cualquier signo o síntomas indicativos. El médico debe recomendar al paciente suspender el tratamiento si aparece la erupción. Si la erupción es de tipo más leve (parecida al sarampión o escarlatiniforme), puede reanudarse el tratamiento después de que desaparezca por completo la erupción. Si la erupción reaparece tras restituir el tratamiento, la medicación posterior con fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína podría ser más alto en pacientes de raza negra.

Los estudios en pacientes descendientes de Chinos han mostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de antígenos leucocitarios humanos HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que utilizan otra carbamazepina. La evidencia limitada sugiere que el HLA B*1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SJS / NET en pacientes de origen asiático que toman medicamentos asociados con SJS/NET, entre ellos fenitoína. Debe considerarse la posibilidad de evitar el uso de medicamentos relacionados con el SJS/NET, incluida la fenitoína, en pacientes con resultado positivo de HLA B*1502, si hay otras terapias alternativas disponibles.

Los informes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y reducción gradual de los corticosteroides pueden relacionarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o SJS y/o TEN

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe suspender la fenitoína de inmediato si aparecen síntomas de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias superiores (ver sección Reacciones secundarias y adversas – Inmunológicas).

Efecto Metabólico

En vista de los reportes aislados asociados a la fenitoína con exacerbación de la porfiria, se recomienda precaución en el uso de este medicamento en pacientes afectados de esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia resultante de los efectos inhibidores del fármaco sobre la liberación de insulina. La fenitoína también puede elevar los niveles séricos de glucosa en pacientes diabéticos.

Efecto Musculoesquelético

Se piensa que la fenitoína y otros anticonvulsivantes que han mostrado inducción de la enzima CYP450 pueden afectar indirectamente el metabolismo mineral óseo incrementando el metabolismo de la vitamina D₃. Esto puede conducir a una deficiencia de vitamina D y a un aumento en el riesgo de osteomalacia, fracturas óseas, osteoporosis, hipocalcemia y hipofosfatemia en pacientes epilépticos bajo tratamiento crónico.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Información para el Paciente que Usa la Formulación Oral de Fenitoína

Los pacientes que tomen fenitoína deben ser advertidos sobre la importancia en seguir en forma estricta el régimen de dosificación prescrito e informar a su médico sobre cualquier condición clínica en la que no sea posible tomar el fármaco prescrita por vía oral, por ejemplo, cirugía, etc.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el uso de un dispositivo de medición preciso al utilizar la formulación de suspensión oral.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el uso de otros fármacos o bebidas alcohólicas sin informar previamente al médico.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la necesidad de llamar al médico en caso de que desarrollen erupción cutánea.

Es importante la higiene dental adecuada con el fin de minimizar el desarrollo de hiperplasia de las encías y sus complicaciones

Efectos en la habilidad para conducir y uso de maquinaria

Los pacientes deben ser advertidos de no conducir un auto u operar maquinaria potencialmente peligrosa hasta que se sepa que ya no se encuentra bajo el efecto del fármaco.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso durante el embarazo

La fenitoína atraviesa la placenta humana.

Algunos reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes por mujeres con epilepsia y una incidencia elevada de defectos del nacimiento en niños nacidos de estas madres. Reportes menos sistemáticos y anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los fármacos anticonvulsivantes conocidas.

Los reportes que sugieren una mayor incidencia de defectos del nacimiento en niños de mujeres epilépticas tratadas con fármacos no pueden ser considerados como adecuados para probar una relación causa y efecto definitivo. Existen problemas metodológicos intrínsecos en la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de los fármacos en humanos. Los factores genéticos o la condición epiléptica misma pueden ser más importantes que la terapia con el fármaco en la etiología de los defectos del nacimiento. La gran mayoría de las madres bajo tratamiento anticonvulsivante dan a luz a niños normales. Es importante notar que los fármacos anticonvulsivantes no deben ser discontinuados en pacientes en quienes el fármaco es administrado para permitir convulsiones importantes debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo para la vida. Es posible considerar la discontinuación de la terapia antes y durante el embarazo en casos individuales en los que la severidad y la frecuencia de las convulsiones son tales que la suspensión de la medicación no expone al paciente a un riesgo serio, aunque no es posible establecer con confianza que aún un ataque menor no implique cierto riesgo para el embrión en desarrollo o el feto. El médico deberá ponderar estas consideraciones en el tratamiento y recomendaciones a la mujer epiléptica con potencial de procreación.

Además de los reportes de una mayor incidencia malformaciones congénitas, tales como paladar/labio hendido y malformaciones cardíacas en niños de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivantes, también existen reportes de un síndrome de hidantoína fetal. Este consiste de rasgos faciales dismórficos, hipoplasia de uñas y dedos, deficiencia del crecimiento prenatal, (incluyendo microcefalia), y deficiencia mental en niños nacidos de madres que han recibido fenitoína.

Se han registrado reportes aislados de procesos malignos, incluyendo neuroblastoma, en niños de madres que recibieron fenitoína durante el embarazo.

La fenitoína sólo debe utilizarse en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas si el beneficio potencial supera el riesgo. Cuando sea apropiado aconseje a las mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil acerca de tratamiento alternativos

En una elevada proporción de pacientes la frecuencia de convulsiones aumenta durante el embarazo, debido a las alteraciones en la absorción y metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de los niveles séricos de fenitoína es particularmente valiosa en el manejo de la paciente epiléptica embarazada como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente esté indicada la restauración post-parto de la dosificación original.

Se han reportado defectos neonatales en la coagulación durante las primeras 24 horas en niños nacidos de madres epilépticas que han recibido fenobarbital y/o fenitoína. La vitamina K ha mostrado prevenir o prevenir este defecto y ha sido recomendada su administración a la madre antes del alumbramiento y al neonato después del nacimiento.

Las mujeres en edad fértil que no están planeando un embarazo, deben ser informadas sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. La fenitoína puede resultar en un fracaso del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Uso en madres en lactancia

No se recomienda la lactancia materna del infante de madres que tomen este fármaco debido a que la fenitoína parece ser secretada a bajas concentraciones en la leche humana. La concentración de fenitoína en una leche materna es aproximadamente un tercio de la concentración correspondiente en el plasma materno.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en pacientes tratados con fenitoína (se desconoce su frecuencia, que no puede calcularse a partir de los datos disponibles):

Organismo como un todo: Reacción anafilactoide y anafilaxis.

Sistema nervioso central: Las reacciones adversas en este sistema corporal son frecuentes y generalmente relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, pronunciación inarticulada, disminución de la coordinación y confusión mental. Se ha reportado atrofia cerebelosa y es más probable que se presente cuando los niveles de fenitoína son elevados y/o con el uso prolongado de fenitoína. (Ver Sección Precauciones generales – Efecto en el Sistema Nervioso Central), mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.

También existen reportes de discinesia inducida por la fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similar a las inducidas por la fenotiazina y otros fármacos neurolépticos.

Se ha observado raras veces una polineuropatía periférica predominantemente sensorial en pacientes que han recibido terapia a largo plazo con fenitoína.

Sistema del tejido conectivo: Engrosamiento de las características faciales, engrosamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie.

Sistema gastrointestinal: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náusea y estreñimiento. (Ver Sección Precauciones generales – Lesión hepática)

Sistema hematopoyético: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas veces fatales, en asociación con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con supresión o no en la médula ósea. También se han reportado macrocitosis y anemia megaloblástica. Igualmente se ha observado linfadenopatía, incluyendo hiperplasia benigna de ganglios linfáticos, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. (Ver sección Precauciones generales Sistema hematopoyético).

Inmunológico: HSS/DRESS (ver Sección Precauciones generales – Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas. Se ha notificado angioedema (ver sección Precauciones generales – Angioedema)

Pruebas de laboratorio: Prueba de la función tiroidea anormal.

Sistema cutáneo: Las manifestaciones dermatológicas, algunas veces acompañadas de fiebre han incluido erupción escarlatiniforme o morbiliforme. La erupción morbiliforme (tipo sarampión) es la más común; otros tipos de dermatitis son más raros. Otras formas más serias que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrea, lupus eritematoso, PEAG, SJS y TEN. (Ver Sección Precauciones generales – Reacciones cutáneas graves). Se ha notificado urticaria.

Sentidos especiales: Perversión del gusto.

Sistema musculoesquelético: Se han asociado fracturas óseas y osteomalacia con el uso a largo plazo (> 10 años) de fenitoína en pacientes con epilepsia crónica. También se ha reportado osteoporosis y

otros trastornos del metabolismo óseo tales como hipocalcemia, hipofosfatemia y reducción de los niveles de metabolitos de vitamina D.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacciones entre fármacos

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

La fenitoína es un potente inductor de enzimas hepáticas fármaco-metabolizadoras y podría reducir el nivel de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Son varios los fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectados por la fenitoína. La determinación de niveles séricos de la fenitoína es particularmente útil cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

Las interacciones entre fármacos más comunes se indican a continuación.

Fármacos que pueden incrementar los niveles séricos de fenitoína

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

Tabla 1 Fármacos Que Pueden Potencialmente Incrementar los Niveles Séricos de Fenitoína

Clases de Fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^a)
Alcohol (consumo agudo)	
Agentes Analgésicos / Anti-inflamatorios	Azapropazona Fenilbutazona Salicilatos
Anestésicos	Halotano
Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol Sulfametoxazol-trimetoprima Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivantes	Felbamato Oxcarbazepina Valproato de sodio Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Agentes Antineoplásicos	Capecitabina Fluorouracilo
Benzodiazepinas /Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram

Clases de Fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^a)
	Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio / Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipina Ticlopidina
Antagonistas H2	Cimetidina
Inhibidores de reductasa HMG-CoA	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglucémicos orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Inhibidores de la reincorporación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

Fármacos que pueden reducir los niveles séricos de fenitoína

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

Tabla 2. Fármacos Que Pueden Reducir los Niveles Plasmáticos de Fenitoína

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^a)
Alcohol (consumo crónico)	
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina Rifampicina
Anticonvulsivantes	Vigabatrina
Agentes antineoplásicos	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorubicina Metotrexato
Antiulcerosos	Sucralfato
Antiretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes hipoglucémicos	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

El clorhidrato de molindona contiene iones de calcio que interfieren con la absorción de fenitoína. Los tiempos de ingestión de fenitoína y de preparaciones de calcio, incluyendo preparaciones antiácidas que contengan calcio, deben ser distanciados para prevenir los problemas de absorción.

Fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína

La Tabla 3 resume las clases de fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína.

Tabla 3. Fármacos Que Pueden Aumentar o Disminuir Los Niveles Séricos de Fenitoína

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^{a)})
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacino
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico Ácido valproico
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

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

La Tabla 4 resume las clases de fármacos cuyos niveles sanguíneos y/o efectos pueden alterados por la fenitoína:

Tabla 4. Fármacos Cuyos Niveles Séricos y/o Efectos Pueden Ser Alterados por la Fenitoína.

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^{a)})
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valproato de sodio Ácido valproico
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Teniposido
Antiretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Iopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina
Bloqueadores del canal del calcio/ Agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina Disopiramida Mexiletina Nicardipina Nimodipina Nisoldipina Quinidina Verapamil
Corticosteroides	
Anticoagulantes cumarínicos	Warfarina
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver secciones

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^a)
	Precauciones generales y Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia)
Agentes hiperglucémicos	Diazóxido
Fármacos inmunosupresores	
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opioides	Metadona
Agentes hipoglicémicos orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos/ antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Ácido fólico	Ácido fólico

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

Aunque no es realmente una interacción entre fármacos, los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar las convulsiones en pacientes susceptibles por lo que puede ser necesario el ajuste de la dosificación de fenitoína.

Interacción entre fármacos y alimentación parenteral/preparaciones nutricionales.

Los reportes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de alimentación parenteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen niveles plasmáticos de fenitoína más bajos que los esperados. En consecuencia se sugiere que la fenitoína no sea administrada concomitantemente con preparaciones de alimentación parenteral. Puede ser necesario el monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína en estos pacientes

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

La fenitoína puede causar una reducción en los niveles séricos de yodo unido a proteínas (PBI, por sus siglas en ingles). También puede producir valores menores que los normales en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede causar aumento en los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamiltranspeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar los niveles sanguíneos de calcio y las tasas de metabolismo de azúcar en sangre.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad transplacentar y en adultos, la fenitoína se administró en la dieta de 30 a 600 ppm a ratones y 240 a 2400 ppm a ratas. Los tumores hepatocelulares se incrementaron con las dosis más altas en ratas y ratones. En estudios adicionales, los ratones recibieron 10 mg/kg, 25 mg/kg, o 45 mg/kg y las ratas recibieron 25 mg/kg, 50 mg/kg o 100 mg/kg en la dieta durante 2 años. Los tumores hepatocelulares en ratones se incrementaron con la dosis de 45 mg/kg. No se observó aumento en la incidencia de tumores en ratas. Estos tumores en roedores son de importancia clínica desconocida.

Los estudios de toxicidad genética demostraron que la fenitoína no era mutagénica en bacterias o en células de mamíferos *in vitro*. Es clastogénica *in vitro* pero no *in vivo*.

La fenitoína no ha tenido efecto directo en la fertilidad en estudios en animales.

La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos.

Ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

Posología y método de administración

Generalidades

Las cápsulas y la solución para inyección de fenitoína, están formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma ácida libre de la fenitoína es utilizada en las forma de suspensión (30 mg/5 mL [pediátrico] y 125 mg/5 mL) y en las tabletas de fenitoína. Debido a un aumento de aproximadamente 8% en el contenido del fármaco de la forma ácida libre, en comparación con la sal sódica, pueden ser necesarios ajustes de la dosis y el monitoreo del nivel sérico al cambiar desde un producto formulado con la sal libre a un producto formulado con la sal sódica y viceversa.

Para todas las formulaciones orales, la dosis debe ser individualizada para obtener el beneficio máximo. En algunos casos puede ser necesaria la determinación de los niveles séricos del fármaco para realizar ajustes de dosificación óptimos. El control adecuado sin signos clínicos de toxicidad, es más frecuente con niveles séricos comprendidos entre 10 mcg/mL y 20 mcg/mL, aunque los casos leves epilepsia tónica-clónica (gran mal) pueden ser controlados con niveles séricos más bajos de fenitoína. Con la dosificación recomendada, puede ser necesario un período de 7 a 10 días para alcanzar niveles séricos en el equilibrio con fenitoína y los cambios en la dosis (incremento o disminución) no deben ser realizados a intervalos menores de 7 a 10 días.

FENITOÍNA SUSPENSIÓN ORAL NO ES PARA USO PARENTERAL

Dosificación para convulsiones en Adultos

Dosis diaria dividida

En el caso de las cápsulas orales, los pacientes que no hayan recibido tratamiento previo, pueden iniciar con una dosis de 300 mg al día, a ser tomada en 3 dosis igualmente divididas y la dosificación puede ser luego ajustada a los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis satisfactoria de mantenimiento será de 300 mg o 400 mg al día, a ser tomadas en 3 o 4 dosis igualmente divididas respectivamente. De ser necesario, es posible aumentar hasta 600 mg al día.

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

Dosis oral de carga (impregnación) en pacientes adultos en ausencia de una emergencia.

Es aquellos adultos que requieran, en ausencia de una emergencia, alcanzar rápidamente los niveles séricos en estado estacionario, o en quienes no es deseable la administración intravenosa, se puede utilizar una dosis de carga de fenitoína. Este régimen de dosificación debe ser reservado para pacientes hospitalizados, en quienes es posible monitorear los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con historia de enfermedad renal o hepática, no deben recibir un régimen de dosis de carga oral.

La dosis de carga oral recomendada es de 1 g de fenitoína, dividida en 3 dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) administradas con intervalos de 2 horas. Veinticuatro horas después de la dosis de carga se instituye la dosis de mantenimiento normal con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

Dosificación para convulsiones en población pediátrica

Inicialmente 5 mg/kg/día de la suspensión oral, la cantidad total diaria debe dividirse en dos o tres dosis iguales, con individualización subsiguiente de la dosis hasta un máximo de 300 mg diarios. Generalmente la dosis diaria de mantenimiento es de 4 mg/kg a 8 mg/kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes podrían requerir la dosis mínima de los adultos (300 mg/día).

Dosificación para neuralgia trigeminal en adultos

La dosis clínicamente efectiva no se ha establecido en ensayos clínicos. En adultos, la dosis de 300-500 mg administrados en dosis diarias divididas ha sido reportada en la literatura. La dosificación debe ser ajustada en base a la respuesta clínica. Se aconseja determinar los niveles séricos de fenitoína. Los niveles séricos de fenitoína total no deben exceder los 20 mcg/mL.

Dosificación en poblaciones especiales

Los pacientes con enfermedad renal o hepática: Véase la sección Precauciones generales.

Los pacientes de edad avanzada: La depuración de fenitoína disminuyó ligeramente en pacientes de edad avanzada por lo que pudiera requerirse una dosis más baja o menos frecuente (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – Poblaciones especiales – Edad).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Sobredosis

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. La dosis letal en adultos se ha estimado en 2 g a 5 g. Los síntomas iniciales son nistagmus, ataxia y disartria. Otros signos son temblores, hiperreflexia, somnolencia, adormecimiento, letargia, lenguaje confuso, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente puede desarrollar coma e hipotensión. Se han notificado casos de bradicardia y asistolia/paro cardiaco (ver sección Precauciones generales – Efectos cardiacos). La muerte se debe a la depresión respiratoria y circulatoria.

Existen amplias variaciones entre los individuos con respecto a los niveles séricos de fenitoína en los que puede ocurrir toxicidad. El nistagmus en posición decúbite se observa usualmente a 20 mcg/mL y ataxia a 30 mcg/mL. La disartria y la letargia ocurren a concentraciones séricas >40 mcg/mL, pero se han reportado concentraciones tan elevadas como de 50 mcg/mL sin evidencias de toxicidad. Se han ingerido tanto como 25 veces la dosis terapéutica que produjeron concentraciones séricas >100 mcg/mL con recuperación completa. Se ha reportado disfunción cerebelosa irreversible y atrofia.

Tratamiento

El tratamiento no es específico ya que no existe un antídoto conocido.

Es necesario observar cuidadosamente la función respiratoria y circulatoria y emplear las medidas de soporte apropiadas. Es posible considerar la hemodiálisis ya que la fenitoína no se une completamente a las proteínas del plasma. Se han utilizado transfusiones totales de sangre en el tratamiento de la intoxicación severa en pacientes pediátricos.

En los casos de sobredosificación aguda, debe tomarse en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluyendo alcohol

15. PRESENTACIONES

Frasco etiquetado con 150 mL (0.750 g/100 mL) con tapa

Frasco etiquetado con 120mL y 240 mL (2.5 g/100 mL) con tapa

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese el frasco bien cerrado a no más de 30 °C

Protéjase de la luz.

No se congele.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el profesional de la salud.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

Agítese antes de usarse.

Este producto contiene 29% de azúcar.

Una cucharadita de 5 mL contiene el equivalente a 37.5 mg de fenitoína

Este producto contiene el colorante amarillo No. 6 el cual puede producir reacciones alérgicas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
y a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 52671SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415F0061

Fecha de aprobación: 13 de mayo del 2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	06/NOV/18
PCO que revisó:	Janahara Howard
Fecha de revisión:	14-Nov-2018
Médico que revisó :	Alejandro Nenclares
Fecha de revisión:	8 Nov 2018
Referencia:	CDS Version 18.0 del 19-Oct-2018
Motivo y descripción del cambio:	Actualizacion de CDS en los rubros: 7. PRECAUCIONES GENERALES, 9.REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, 17.LEYENDAS DE PROTECCIÓN

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Epamin[®]
Fenitoína
Suspensión
0.75 g, 2.50 g

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Epamin[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Fenitoína

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Suspensión

Cada 100 mL contiene:

<i>Fenitoína</i>	<i>0.75 g</i>	<i>2.50 g</i>
Excipiente cbp	100 mL	100 mL

(Una cucharadita de 5 mL contiene el equivalente a 37.5 mg o 125 mg de fenitoína)

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y de crisis parciales complejas (psicomotoras, lóbulo temporal), así como para la prevención y tratamiento de ataques ocurridos durante o posteriores a eventos neuroquirúrgicos. La fenitoína también ha sido usada en el tratamiento de la neuralgia trigeminal.

5. CONTRAINDICACIONES

La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína o a sus ingredientes inactivos o a otras hidantoínas.

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

6. PRECAUCIONES GENERALES

Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso

General

La fenitoína no es efectiva en ataques de ausencia (pequeño mal). En presencia de ataques tónicos-clónicos (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere la terapia combinada con otros fármacos.

La fenitoína no está indicada en convulsiones debidas a hipoglicemia o a otras causas metabólicas. Se requieren procedimientos de diagnóstico adecuados.

La fenitoína no debe ser descontinuada en forma abrupta, debido a la posibilidad de aumento en la frecuencia de ataques, incluyendo estado de mal epiléptico. Si a criterio del médico, se requiere reducir la dosis, descontinuar o sustituir por una medicación antiepiléptica alterna, esto debe hacerse gradualmente. Sin embargo, en el caso de reacción alérgica o de hipersensibilidad, puede ser necesaria la sustitución rápida por una terapia alterna. En este caso, la terapia alterna, debe ser un fármaco anticonvulsivante, no perteneciente a la clase química de las hidantoínas.

Un pequeño porcentaje de individuos tratados con fenitoína, metabolizan el fármaco lentamente. El metabolismo lento, puede ser debido a una disponibilidad enzimática limitada y a la ausencia de inducción; lo cual parece estar determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta alcohólica aguda puede aumentar los niveles séricos de fenitoína, mientras la ingesta crónica de alcohol, puede reducir los niveles séricos.

Debido a un incremento en la fracción de fenitoína no unida en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de fenitoína total debe hacerse con precaución. La concentración no unida de fenitoína puede estar elevada en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína no unidas pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes

Suicidio

Se ha reportado ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo por uso de fenitoína.

Efectos cardiacos

Se han notificado casos de bradicardia y asistolia/paro cardiaco, más comúnmente en asociación con la toxicidad de la fenitoína (ver sección Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental), pero también a las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (HSS/DRESS)

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ha sido reportado en pacientes que toman anticonvulsivos, incluyendo fenitoína. Algunos de estos eventos han sido fatales o amenazantes para la vida.

Típicamente, aunque no de forma exclusiva, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción cutánea o linfadenopatía, en asociación con el involucramiento de otro órgano sistema como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a los de una infección viral aguda. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre el primer contacto con el medicamento y los síntomas es generalmente de 2-4 semanas, aunque se han reportado casos en individuos recibiendo anticonvulsivos por 3 meses o más. Si ocurriesen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. La fenitoína se debe suspender si no puede establecerse una etiología alterna para los signos y síntomas.

Los pacientes con mayor riesgo de contraer HSS/DRESS incluyen pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros anticonvulsivos), pacientes con historia familiar de este síndrome y pacientes inmunodeprimidos. El síndrome es más intenso en personas previamente sensibilizadas.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Niveles séricos sostenidos de fenitoína, que excedan el rango óptimo, deben producir estados de confusión relacionados, tales como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o una rara disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. En consecuencia, se recomienda la determinación de los niveles séricos del fármaco, ante el primer signo de toxicidad aguda. Está indicada la reducción de la terapia con fenitoína si los niveles son excesivos; si persisten los síntomas, se recomienda concluir la terapia con fenitoína.

Sistema hematopoyético

Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos fatales, con la administración de fenitoína. Estas incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin mielosupresión.

Algunos reportes han sugerido una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo hiperplasia benigna de ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa y efecto, la presencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar esta condición de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir, en presencia o no de signos y síntomas que se asemejan a HSS/DRESS (ver Sección Precauciones generales – Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos). En todos los casos de linfadenopatía, se recomienda una observación de seguimiento por un período prolongado y realizar los esfuerzos adecuados para alcanzar el control de las convulsiones, con fármacos anticonvulsivantes alternas.

Aunque se ha observado macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a la terapia con ácido fólico. Si se añade ácido fólico a la terapia con fenitoína, es posible que disminuya el control de las convulsiones.

Lesión Hepática

El hígado es el principal sitio de biotransformación de fenitoína.

Se ha reportado hepatitis tóxica y daño hepático que pueden ser fatales en casos raros.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos infrecuentes de falla hepática aguda, con el uso de fenitoína. Estos episodios ocurren generalmente dentro de los primeros 2 meses del tratamiento y podrían relacionarse con HSS/DRESS (ver Sección Precauciones generales – Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos). Los pacientes con deterioro de la función hepática, de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos podrían presentar signos tempranos de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, oscila desde la recuperación rápida a la evolución fatal. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser discontinuada inmediatamente y no readministrada.

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

Reacciones cutáneas graves

La fenitoína puede provocar eventos adversos cutáneos severos raros, tales como pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG) (ver sección Reacciones secundarias y adversas – Sistema cutáneo) tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), y DRESS, los cuales pueden ser fatales. Aunque las reacciones serias en la piel pueden ocurrir sin previo aviso, los pacientes deben estar atentos a la aparición de erupciones cutáneas y otros síntomas de HSS/DRESS (ver Sección Precauciones generales – Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos) y deben buscar de inmediato la opinión del médico cuando se observen cualquier signo o síntomas indicativos. El médico debe recomendar al paciente suspender el tratamiento si aparece la erupción. Si la erupción es de tipo más leve (parecida al sarampión o escarlatiniforme), puede reanudarse el tratamiento después de que desaparezca por completo la erupción. Si la erupción reaparece tras restituir el tratamiento, la medicación posterior con fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína podría ser más alto en pacientes de raza negra.

Los estudios en pacientes descendientes de Chinos han mostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de antígenos leucocitarios humanos HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que utilizan otra carbamazepina. La evidencia limitada sugiere que el HLA B*1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SJS / NET en pacientes de origen asiático que toman medicamentos asociados con SJS/NET, entre ellos fenitoína. Debe considerarse la posibilidad de evitar el uso de medicamentos relacionados con el SJS/NET, incluida la fenitoína, en pacientes con resultado positivo de HLA B*1502, si hay otras terapias alternativas disponibles.

Los informes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y reducción gradual de los corticosteroides pueden relacionarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o SJS y/o TEN

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe suspender la fenitoína de inmediato si aparecen síntomas de angioedema, como hinchazón facial, perioral o de las vías respiratorias superiores (ver sección Reacciones secundarias y adversas – Inmunológicas).

Efecto Metabólico

En vista de los reportes aislados asociados a la fenitoína con exacerbación de la porfiria, se recomienda precaución en el uso de este medicamento en pacientes afectados de esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia resultante de los efectos inhibidores del fármaco sobre la liberación de insulina. La fenitoína también puede elevar los niveles séricos de glucosa en pacientes diabéticos.

Efecto Musculoesquelético

Se piensa que la fenitoína y otros anticonvulsivantes que han mostrado inducción de la enzima CYP450 pueden afectar indirectamente el metabolismo mineral óseo incrementando el metabolismo de la vitamina D₃. Esto puede conducir a una deficiencia de vitamina D y a un aumento en el riesgo de osteomalacia, fracturas óseas, osteoporosis, hipocalcemia y hipofosfatemia en pacientes epilépticos bajo tratamiento crónico.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Información para el Paciente que Usa la Formulación Oral de Fenitoína

Los pacientes que tomen fenitoína deben ser advertidos sobre la importancia en seguir en forma estricta el régimen de dosificación prescrito e informar a su médico sobre cualquier condición clínica en la que no sea posible tomar el fármaco prescrita por vía oral, por ejemplo, cirugía, etc.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el uso de un dispositivo de medición preciso al utilizar la formulación de suspensión oral.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el uso de otros fármacos o bebidas alcohólicas sin informar previamente al médico.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la necesidad de llamar al médico en caso de que desarrollen erupción cutánea.

Es importante la higiene dental adecuada con el fin de minimizar el desarrollo de hiperplasia de las encías y sus complicaciones

Efectos en la habilidad para conducir y uso de maquinaria

Los pacientes deben ser advertidos de no conducir un auto u operar maquinaria potencialmente peligrosa hasta que se sepa que ya no se encuentra bajo el efecto del fármaco.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso durante el embarazo

La fenitoína atraviesa la placenta humana.

Algunos reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes por mujeres con epilepsia y una incidencia elevada de defectos del nacimiento en niños nacidos de estas madres. Reportes menos sistemáticos y anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los fármacos anticonvulsivantes conocidas.

Los reportes que sugieren una mayor incidencia de defectos del nacimiento en niños de mujeres epilépticas tratadas con fármacos no pueden ser considerados como adecuados para probar una relación causa y efecto definitivo. Existen problemas metodológicos intrínsecos en la obtención de

datos adecuados sobre la teratogenicidad de los fármacos en humanos. Los factores genéticos o la condición epiléptica misma pueden ser más importantes que la terapia con el fármaco en la etiología de los defectos del nacimiento. La gran mayoría de las madres bajo tratamiento anticonvulsivante dan a luz a niños normales. Es importante notar que los fármacos anticonvulsivantes no deben ser discontinuados en pacientes en quienes el fármaco es administrado para permitir convulsiones importantes debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo para la vida. Es posible considerar la discontinuación de la terapia antes y durante el embarazo en casos individuales en los que la severidad y la frecuencia de las convulsiones son tales que la suspensión de la medicación no expone al paciente a un riesgo serio, aunque no es posible establecer con confianza que aún un ataque menor no implique cierto riesgo para el embrión en desarrollo o el feto. El médico deberá ponderar estas consideraciones en el tratamiento y recomendaciones a la mujer epiléptica con potencial de procreación.

Además de los reportes de una mayor incidencia malformaciones congénitas, tales como paladar/labio hendido y malformaciones cardíacas en niños de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivantes, también existen reportes de un síndrome de hidantoína fetal. Este consiste de rasgos faciales dismórficos, hipoplasia de uñas y dedos, deficiencia del crecimiento prenatal, (incluyendo microcefalia), y deficiencia mental en niños nacidos de madres que han recibido fenitoína.

Se han registrado reportes aislados de procesos malignos, incluyendo neuroblastoma, en niños de madres que recibieron fenitoína durante el embarazo.

La fenitoína sólo debe utilizarse en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas si el beneficio potencial supera el riesgo. Cuando sea apropiado aconseje a las mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil acerca de tratamiento alternativos

En una elevada proporción de pacientes la frecuencia de convulsiones aumenta durante el embarazo, debido a las alteraciones en la absorción y metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de los niveles séricos de fenitoína es particularmente valiosa en el manejo de la paciente epiléptica embarazada como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente esté indicada la restauración post-parto de la dosificación original.

Se han reportado defectos neonatales en la coagulación durante las primeras 24 horas en niños nacidos de madres epilépticas que han recibido fenobarbital y/o fenitoína. La vitamina K ha mostrado prevenir o prevenir este defecto y ha sido recomendada su administración a la madre antes del alumbramiento y al neonato después del nacimiento.

Las mujeres en edad fértil que no están planeando un embarazo, deben ser informadas sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. La fenitoína puede resultar en un fracaso del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Uso en madres en lactancia

No se recomienda la lactancia materna del infante de madres que tomen este fármaco debido a que la fenitoína parece ser secretada a bajas concentraciones en la leche humana. La concentración de fenitoína en una leche materna es aproximadamente un tercio de la concentración correspondiente en el plasma materno.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en pacientes tratados con fenitoína (se desconoce su frecuencia, que no puede calcularse a partir de los datos disponibles):

Organismo como un todo: Reacción anafilactoide y anafilaxis.

Sistema nervioso central: Las reacciones adversas en este sistema corporal son frecuentes y generalmente relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, pronunciación inarticulada, disminución de la coordinación y confusión mental. Se ha reportado atrofia cerebelosa y es más probable que se presente cuando los niveles de fenitoína son elevados y/o con el uso prolongado de fenitoína. (Ver Sección Precauciones generales – Efecto en el Sistema Nervioso Central), mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.

También existen reportes de discinesia inducida por la fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similar a las inducidas por la fenotiazina y otros fármacos neurolépticos.

Se ha observado raras veces una polineuropatía periférica predominantemente sensorial en pacientes que han recibido terapia a largo plazo con fenitoína.

Sistema del tejido conectivo: Engrosamiento de las características faciales, engrosamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie.

Sistema gastrointestinal: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náusea y estreñimiento. (Ver Sección Precauciones generales – Lesión hepática)

Sistema hematopoyético: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas veces fatales, en asociación con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con supresión o no en la médula ósea. También se han reportado macrocitosis y anemia megaloblástica. Igualmente se ha observado linfadenopatía, incluyendo hiperplasia benigna de ganglios linfáticos, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. (Ver sección Precauciones generales Sistema hematopoyético).

Inmunológico: HSS/DRESS (ver Sección Precauciones generales – Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas. Se ha notificado angioedema (ver sección Precauciones generales – Angioedema)

Pruebas de laboratorio: Prueba de la función tiroidea anormal.

Sistema cutáneo: Las manifestaciones dermatológicas, algunas veces acompañadas de fiebre han incluido erupción escarlatiniforme o morbiliforme. La erupción morbiliforme (tipo sarampión) es la más común; otros tipos de dermatitis son más raros. Otras formas más serias que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrea, lupus eritematoso, PEAG, SJS y TEN. (Ver Sección Precauciones generales – Reacciones cutáneas graves). Se ha notificado urticaria.

Sentidos especiales: Perversión del gusto.

Sistema musculoesquelético: Se han asociado fracturas óseas y osteomalacia con el uso a largo plazo (> 10 años) de fenitoína en pacientes con epilepsia crónica. También se ha reportado osteoporosis y otros trastornos del metabolismo óseo tales como hipocalcemia, hipofosfatemia y reducción de los niveles de metabolitos de vitamina D.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacciones entre fármacos

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

La fenitoína es un potente inductor de enzimas hepáticas fármaco-metabolizadoras y podría reducir el nivel de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Son varios los fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectados por la fenitoína. La determinación de niveles séricos de la fenitoína es particularmente útil cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

Las interacciones entre fármacos más comunes se indican a continuación.

Fármacos que pueden incrementar los niveles séricos de fenitoína

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

Tabla 2 Fármacos Que Pueden Potencialmente Incrementar los Niveles Séricos de Fenitoína

Clases de Fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^a)
Alcohol (consumo agudo)	
Agentes Analgésicos / Anti-inflamatorios	Azapropazona Fenilbutazona Salicilatos
Anestésicos	Halotano
Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol Sulfametoxazol-trimetoprima Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivantes	Felbamato Oxcarbazepina Valproato de sodio Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Agentes Antineoplásicos	Capecitabina Fluorouracilo
Benzodiazepinas /Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio / Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipina Ticlopidina
Antagonistas H2	Cimetidina
Inhibidores de reductasa HMG-CoA	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglucémicos orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Inhibidores de la reincorporación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

Fármacos que pueden reducir los niveles séricos de fenitoína

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

Tabla 2. Fármacos Que Pueden Reducir los Niveles Plasmáticos de Fenitoína

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^{a)})
Alcohol (consumo crónico)	
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina Rifampicina
Anticonvulsivantes	Vigabatrina
Agentes antineoplásicos	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorubicina Metotrexato
Antiulcerosos	Sucralfato
Antiretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes hipoglicémicos	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

El clorhidrato de molindona contiene iones de calcio que interfieren con la absorción de fenitoína. Los tiempos de ingestión de fenitoína y de preparaciones de calcio, incluyendo preparaciones antiácidas que contengan calcio, deben ser distanciados para prevenir los problemas de absorción.

Fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína

La Tabla 3 resume las clases de fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína.

Tabla 3. Fármacos Que Pueden Aumentar o Disminuir Los Niveles Séricos de Fenitoína

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^{a)})
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacino
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico Ácido valproico
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

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

La Tabla 4 resume las clases de fármacos cuyos niveles sanguíneos y/o efectos pueden alterados por la fenitoína:

Tabla 4. Fármacos Cuyos Niveles Séricos y/o Efectos Pueden Ser Alterados por la Fenitoína.

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^{a)})
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valproato de sodio Ácido valproico
Agentes antimicóticos	Azoles

Clases de fármacos	Fármacos en cada clase (tales como ^a)
	Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Teniposido
Antiretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Iopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina
Bloqueadores del canal del calcio/ Agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina Disopiramida Mexiletina Nicardipina Nimodipina Nisoldipina Quinidina Verapamil
Corticosteroides	
Anticoagulantes cumarínicos	Warfarina
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver secciones Precauciones generales y Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia)
Agentes hiperglucémicos	Diazóxido
Fármacos inmunosupresores	
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opioides	Metadona
Agentes hipoglucémicos orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos/ antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Ácido fólico	Ácido fólico

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar las IPPs individuales de los medicamentos.

Aunque no es realmente una interacción entre fármacos, los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar las convulsiones en pacientes susceptibles por lo que puede ser necesario el ajuste de la dosificación de fenitoína.

Interacción entre fármacos y alimentación parenteral/preparaciones nutricionales.

Los reportes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de alimentación parenteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen niveles plasmáticos de fenitoína más bajos

que los esperados. En consecuencia se sugiere que la fenitoína no sea administrada concomitantemente con preparaciones de alimentación parenteral. Puede ser necesario el monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína en estos pacientes

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad transplacental y en adultos, la fenitoína se administró en la dieta de 30 a 600 ppm a ratones y 240 a 2400 ppm a ratas. Los tumores hepatocelulares se incrementaron con las dosis más altas en ratas y ratones. En estudios adicionales, los ratones recibieron 10 mg/kg, 25 mg/kg, o 45 mg/kg y las ratas recibieron 25 mg/kg, 50 mg/kg o 100 mg/kg en la dieta durante 2 años. Los tumores hepatocelulares en ratones se incrementaron con la dosis de 45 mg/kg. No se observó aumento en la incidencia de tumores en ratas. Estos tumores en roedores son de importancia clínica desconocida.

Los estudios de toxicidad genética demostraron que la fenitoína no era mutagénica en bacterias o en células de mamíferos *in vitro*. Es clastogénica *in vitro* pero no *in vivo*.

La fenitoína no ha tenido efecto directo en la fertilidad en estudios en animales.

La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos.

Ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

Posología y método de administración

Generalidades

Las cápsulas y la solución para inyección de fenitoína, están formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma ácida libre de la fenitoína es utilizada en las forma de suspensión (30 mg/5 mL [pediátrico] y 125 mg/5 mL) y en las tabletas de fenitoína. Debido a un aumento de aproximadamente 8% en el contenido del fármaco de la forma ácida libre, en comparación con la sal sódica, pueden ser necesarios ajustes de la dosis y el monitoreo del nivel sérico al cambiar desde un producto formulado con la sal libre a un producto formulado con la sal sódica y viceversa.

Para todas las formulaciones orales, la dosis debe ser individualizada para obtener el beneficio máximo. En algunos casos puede ser necesaria la determinación de los niveles séricos del fármaco para realizar ajustes de dosificación óptimos. El control adecuado sin signos clínicos de toxicidad, es más frecuente con niveles séricos comprendidos entre 10 mcg/mL y 20 mcg/mL, aunque los casos leves epilepsia tónica-clónica (gran mal) pueden ser controlados con niveles séricos más bajos de fenitoína. Con la dosificación recomendada, puede ser necesario un período de 7 a 10 días para alcanzar niveles séricos en el equilibrio con fenitoína y los cambios en la dosis (incremento o disminución) no deben ser realizados a intervalos menores de 7 a 10 días.

FENITOÍNA SUSPENSIÓN ORAL NO ES PARA USO PARENTERAL

Dosificación para convulsiones en Adultos

Dosis diaria dividida

En el caso de las cápsulas orales, los pacientes que no hayan recibido tratamiento previo, pueden iniciar con una dosis de 300 mg al día, a ser tomada en 3 dosis igualmente divididas y la dosificación puede ser luego ajustada a los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis satisfactoria de mantenimiento será de 300 mg o 400 mg al día, a ser tomadas en 3 o 4 dosis igualmente divididas respectivamente. De ser necesario, es posible aumentar hasta 600 mg al día.

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

Dosis oral de carga (impregnación) en pacientes adultos en ausencia de una emergencia.

Es aquellos adultos que requieran, en ausencia de una emergencia, alcanzar rápidamente los niveles séricos en estado estacionario, o en quienes no es deseable la administración intravenosa, se puede utilizar una dosis de carga de fenitoína. Este régimen de dosificación debe ser reservado para pacientes hospitalizados, en quienes es posible monitorear los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con historia de enfermedad renal o hepática, no deben recibir un régimen de dosis de carga oral.

La dosis de carga oral recomendada es de 1 g de fenitoína, dividida en 3 dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) administradas con intervalos de 2 horas. Veinticuatro horas después de la dosis de carga se instituye la dosis de mantenimiento normal con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

Dosificación para convulsiones en población pediátrica

Inicialmente 5 mg/kg/día de la suspensión oral, la cantidad total diaria debe dividirse en dos o tres dosis iguales, con individualización subsiguiente de la dosis hasta un máximo de 300 mg diarios. Generalmente la dosis diaria de mantenimiento es de 4 mg/kg a 8 mg/kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes podrían requerir la dosis mínima de los adultos (300 mg/día).

Dosificación para neuralgia trigeminal en adultos

La dosis clínicamente efectiva no se ha establecido en ensayos clínicos. En adultos, la dosis de 300-500 mg administrados en dosis diarias divididas ha sido reportada en la literatura. La dosificación debe ser ajustada en base a la respuesta clínica. Se aconseja determinar los niveles séricos de fenitoína. Los niveles séricos de fenitoína total no deben exceder los 20 mcg/mL.

Dosificación en poblaciones especiales

Los pacientes con enfermedad renal o hepática: Véase la sección Precauciones generales.

Los pacientes de edad avanzada: La depuración de fenitoína disminuyó ligeramente en pacientes de edad avanzada por lo que pudiera requerirse una dosis más baja o menos frecuente (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia – Poblaciones especiales – Edad).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Sobredosis

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. La dosis letal en adultos se ha estimado en 2 g a 5 g. Los síntomas iniciales son nistagmus, ataxia y disartria. Otros signos son temblores, hiperreflexia, somnolencia, adormecimiento, letargia, lenguaje confuso, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente puede desarrollar coma e hipotensión. Se han notificado casos de bradicardia y asistolia/paro cardiaco (ver sección Precauciones generales – Efectos cardiacos). La muerte se debe a la depresión respiratoria y circulatoria.

Existen amplias variaciones entre los individuos con respecto a los niveles séricos de fenitoína en los que puede ocurrir toxicidad. El nistagmus en posición decúbito se observa usualmente a 20 mcg/mL y ataxia a 30 mcg/mL. La disartria y la letargia ocurren a concentraciones séricas >40 mcg/mL, pero se han reportado concentraciones tan elevadas como de 50 mcg/mL sin evidencias de toxicidad. Se han ingerido tanto como 25 veces la dosis terapéutica que produjeron concentraciones séricas >100 mcg/mL con recuperación completa. Se ha reportado disfunción cerebelosa irreversible y atrofia.

Tratamiento

El tratamiento no es específico ya que no existe un antídoto conocido.

Es necesario observar cuidadosamente la función respiratoria y circulatoria y emplear las medidas de soporte apropiadas. Es posible considerar la hemodiálisis ya que la fenitoína no se une completamente

a las proteínas del plasma. Se han utilizado transfusiones totales de sangre en el tratamiento de la intoxicación severa en pacientes pediátricos.

En los casos de sobredosificación aguda, debe tomarse en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluyendo alcohol

13. PRESENTACIONES

Frasco etiquetado con 150 mL (0.750 g/100 mL) con tapa

Frasco etiquetado con 120mL y 240 mL (2.5 g/100 mL) con tapa

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el profesional de la salud.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

Agítese antes de usarse.

Este producto contiene 29% de azúcar.

Una cucharadita de 5 mL contiene el equivalente a 37.5 mg de fenitoína

Este producto contiene el colorante amarillo No. 6 el cual puede producir reacciones alérgicas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

y a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 52671SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415F0061

Fecha de aprobación: 13 de mayo del 2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	06/NOV/18
PCO que revisó:	Janahara Howard
Fecha de revisión:	14-Nov-2018
Médico que revisó :	Alejandro Nenclares
Fecha de revisión:	8 Nov 2018
Referencia:	CDS Version 18.0 del 19-Oct-2018
Motivo y descripción del cambio:	Actualizacion de CDS en los rubros: 7. PRECAUCIONES GENERALES, 9.REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, 17.LEYENDAS DE PROTECCIÓN