

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Epamin SP®
Fenitoína
Solución inyectable
250 mg/5mL

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Epamin® SP

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Fenitoína

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución Inyectable

Cada ampolleta contiene:

<i>Fenitoína sódica</i>	<i>250 mg</i>
Vehículo c.b.p.	5.0 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y para la prevención y tratamiento de ataques ocurridos durante o posteriores a la neurocirugía y/o post-traumatismo craneoencefálico severo. Fenitoína también ha sido usada en el tratamiento de la neuralgia trigeminal. También ha sido usada en arritmias cardíacas tales como arritmias ventriculares o secundarias potencialmente mortales e intoxicaciones por digitálicos. Cuando éstas no han respondido a otros tratamiento antiarrítmicos disponibles o cuando los agentes alternativos no pueden ser tolerados. La fenitoína no ha demostrado que mejore la supervivencia en pacientes con arritmias ventriculares.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

La fenitoína es un ácido débil con hidrosolubilidad limitada, aún en el intestino. El medicamento sufre una absorción lenta y variable después de su administración por vía oral. Después de la administración IM, la absorción de fenitoína es más lenta que después de la administración oral, debido a la pobre hidrosolubilidad del compuesto y la posibilidad de su precipitación en el sitio de inyección.

La vida media plasmática de la fenitoína en el hombre, es de 22 horas en promedio, con un rango de 7 a 42 horas. La fenitoína posee un volumen de distribución aparente de 0.6L/kg y se une fuertemente a proteínas del plasma (90%), principalmente albúmina. Los niveles libres de fenitoína pueden afectarse en pacientes con alteración de la unión a proteínas. Se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR), saliva, semen, secreciones gastrointestinales, bilis y leche materna. Las concentraciones de Fenitoína en el LCR, tejido cerebral y saliva corresponden aproximadamente con las concentraciones libres en plasma.

La fenitoína sufre biotransformación hepática mediante metabolismo oxidativo. La mayor vía metabólica involucra reacciones de 4-hidroxilación, originando cerca del 80% de los metabolitos a través de esta vía. La principal ruta metabólica está constituida por el citocromo CYP2C9 (90% de la depuración neta intrínseca), mientras que el citocromo CYP2C19

contribuye con el 10% restante. Esta contribución relativa del citocromo CYP2C19, sin embargo, puede modificar a un nivel mayor las concentraciones de fenitoína.

Como los sistemas citocromos involucrados en la hidroxilación de la fenitoína en el hígado, se saturan en concentraciones séricas altas, incrementos pequeños en la dosis de la fenitoína podrían aumentar la vida media y producir aumentos muy sustanciales en los niveles séricos, cuando estos se encuentran en o por encima del límite superior del rango terapéutico. Se ha demostrado que la depuración de fenitoína podría verse deteriorada por los inhibidores del citocromo CYP2C9, tales como fenilbutazona y sulfafenazol. Se evidenció un deterioro de la depuración, en pacientes que recibieron inhibidores del CYP2C19, como la ticlopidina.

La mayor parte del fármaco se excreta en la bilis como metabolitos inactivos, que son reabsorbidos por el intestino y eliminados en la orina. La excreción urinaria de fenitoína y sus metabolitos ocurre parcialmente por filtración glomerular, pero con mayor importancia por secreción tubular. Menos del 5% es excretada en forma del compuesto original.

Una caída en los niveles séricos de fenitoína puede llegar a ocurrir cuando a los pacientes se les cambia la administración oral a IM. La caída es causada por una absorción más lenta, comparada con la de la administración oral, causada por la baja hidrosolubilidad de la fenitoína y la posibilidad de precipitarse en el sitio de inyección. La administración intravenosa es la ruta preferida para producir rápidamente niveles terapéuticos en suero.

Interacción farmacocinética

La administración concomitante de tabletas de nelfinavir (1250 mg dos veces al día) con cápsulas de fenitoína (300 mg una vez al día) no cambió la concentración plasmática de nelfinavir. Sin embargo, la administración concomitante de nelfinavir disminuyó los valores ABC de fenitoína (total) y 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 – Los pacientes de edad avanzada).

Propiedades farmacodinámicas.

La fenitoína es un medicamento anticonvulsivante, el cual puede ser utilizado en el tratamiento de la epilepsia. El principal sitio de acción es aparentemente la corteza motora en donde se inhibe la dispersión de la actividad epiléptica. Posiblemente al promover el flujo de sodio al exterior de las neuronas, la fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad causada por estimulación excesiva o cambios ambientales capaces de reducir el gradiente de membrana hacia el sodio. Esto incluye la reducción de la potenciación postetánica a niveles sinápticos. La pérdida de la potenciación postetánica impide que los focos corticales de convulsiones detonen a las áreas corticales adyacentes. La fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tallo cerebral, responsables de la fase tónica de los ataques tónico-clónicos (gran mal).

6. CONTRAINDICACIONES

La fenitoína está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a la fenitoína, a sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas.

La fenitoína, debido a su efecto en la automaticidad ventricular, está contraindicada en bradicardia sinusal, bloqueo sinoatrial, bloqueo atrioventricular (AV) de segundo y tercer grado y en pacientes con síndrome de Adams-Stokes.

Está contraindicada la administración simultánea de la fenitoína con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a la delavirdina o a la clase de inhibidores nonucleósidos de la transcriptasa inversa.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Generales

La fenitoína no está indicada en crisis de ausencia (pequeño mal). En casos de coexistir crisis tónico clónicas (gran mal) y crisis de ausencia (pequeño mal), está indicada la terapia combinada.

La fenitoína no está indicada en aquellas crisis que sean secundarias a hipoglucemia u otras causas de origen metabólico. En estos casos deben llevarse a cabo los procedimientos diagnósticos pertinentes.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso IV del medicamento son colapso cardiovascular y/o depresión del sistema nervioso central. Puede ocurrir hipotensión cuando el medicamento es administrado rápidamente por vía IV. La velocidad de la administración es muy importante; no debe excederse de 50 mg/minuto en adultos y de 1 a 3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto (lo que sea más lento), en neonatos y niños. A esta velocidad, la toxicidad debe minimizarse.

Cuando el medicamento se administra por vía IV, usualmente ocurre hipotensión.

La ruta IM no se recomienda para el tratamiento de crisis epilépticas ya que los niveles séricos de fenitoína en el rango terapéutico no se podrán alcanzar fácilmente con dosis y métodos de administración utilizados normalmente. En el tratamiento del estatus epiléptico es recomendable la ruta IV debido a que existe un retardo en la absorción cuando se administra por vía intramuscular.

La fenitoína no se puede discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de los ataques, incluido un estatus epiléptico. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de disminuir la dosis, suspender su administración o realizar cambio de esquema terapéutico por otro medicamento anticonvulsivante, deberá realizarse de modo gradual. Sin embargo, en casos de aparición de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tras la administración, puede ser necesaria la sustitución rápida con otra alternativa terapéutica. En tal caso, el nuevo medicamento no debe ser perteneciente a uno de la familia de las hidantoínas.

Un porcentaje pequeño de sujetos que recibieron tratamiento con fenitoína han mostrado ser metabolizadores lentos. El metabolismo lento parece estar relacionado con baja disponibilidad enzimática, siendo un fenómeno que carece de inducción hepática y que parece estar determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta aguda de alcohol puede originar incremento de las concentraciones sanguíneas de fenitoína, mientras que el consumo crónico puede producir disminución de sus concentraciones.

Debido a un aumento de la fracción de fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína deben hacerse con cautela. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser elevadas en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en esta población de pacientes.

Varios reportes de casos individuales han sugerido que puede haber una mayor incidencia, aunque rara, de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y hepatotoxicidad, en pacientes negros.

Suicidio

El comportamiento y la ideación suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento en el riesgo a presentar comportamiento e ideación suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la fenitoína.

Efecto cardiovascular

Se puede producir hipotensión. Se han reportado reacciones cardiotóxicas severas y muertes con arritmias, incluida bradicardia en casos de depresión auricular y ventricular y fibrilación ventricular. En algunos casos, las arritmias cardíacas han producido paros cardiacos/asistolia y muerte. Las complicaciones severas se presentan con mayor frecuencia en los pacientes ancianos o enfermos graves. También se han informado eventos adversos cardiacos en adultos y niños sin enfermedades ni comorbilidades cardiacas subyacentes con la dosis y tasas de infusión recomendadas. Por lo tanto, es necesario monitorear cuidadosamente la actividad cardíaca (incluida la respiratoria) cuando se administran dosis de carga IV de fenitoína. Se podría necesitar una reducción de la tasa de administración o la interrupción de la dosificación. La fenitoína se debe administrar con precaución en pacientes con hipotensión y/o insuficiencia severa del miocardio.

Toxicidad local (Incluyendo el Síndrome del guante púrpura)

Ha ocurrido irritación e inflamación del tejido blando en el sitio de la inyección, con y sin extravasación de la fenitoína IV.

Se ha reportado edema, decoloración y dolor distal con respecto al sitio de la inyección (descrito como "síndrome del guante púrpura") seguido de la inyección IV periférica de fenitoína. La irritación del tejido blando puede variar desde dolor leve a necrosis extensa y descamación de la piel. El síndrome podría no desarrollarse por varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser espontánea, se han observado necrosis de la piel e isquemia de los miembros que requieren intervenciones tales como fasciotomías, injertos de piel y, en casos raros, amputación.

La administración inadecuada debe ser evitada, incluyendo las inyecciones subcutáneas o perivasculares.

La administración intramuscular de fenitoína puede causar dolor, necrosis y formación de abscesos en el sitio de la inyección (ver la sección Dosis y vía de administración).

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se han reportado Síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman medicamentos anticonvulsivos, incluyendo la fenitoína. Algunos de estos eventos han sido fatales o han puesto en peligro la vida.

Típica aunque no exclusivamente, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía asociado al involucramiento de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas es usualmente 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si ocurren tales signos y síntomas, se debe evaluar al paciente inmediatamente. Debe suspenderse la fenitoína si no se puede establecer una etiología alterna para los signos y síntomas. Los

pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS incluyen pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado, (con fenitoína y otros medicamentos anticonvulsivos), pacientes que tienen historial familiar de este síndrome y pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en individuos previamente sensibilizados.

Reacciones cutáneas graves

La fenitoína puede provocar eventos adversos cutáneos severos (SCAR, por sus siglas en inglés) raros, tales como pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG) (ver sección Reacciones secundarias y adversas – Sistema dermatológico), tales como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS, los cuales pueden ser fatales. Aunque podrían ocurrir reacciones cutáneas serias sin ninguna advertencia, los pacientes deben de estar alerta de la presencia de erupción y otros síntomas de HSS/DRESS (ver la sección Precauciones generales – Síndrome de hipersensibilidad / Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos), y deben de buscar ayuda médica inmediata cuando observen cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe de aconsejar al paciente discontinuar el tratamiento si aparece erupción. Si la erupción es de tipo más leve (parecida al sarampión o tipo escarlatiniforme), la terapia se debe de reanudar después de que la erupción se haya eliminado completamente.

Si la erupción vuelve a ocurrir al reinstaurar la terapia, se contraindica continuar el tratamiento con fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en pacientes de raza negra.

Los estudios en pacientes de ascendencia china han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollo de SSJ/NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B*1502, una variante alélica hereditaria del gen HLA-B, en pacientes que utilizan otra carbamazepina. Evidencia limitada sugiere que HLA-B*1502 podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes con ascendencia asiática que toman fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo fenitoína. Se debe de tomar consideración para evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo fenitoína, en pacientes positivos para HLA-B*1502 cuando las terapias alternativas están de alguna otra manera equitativamente disponibles.

Los reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal, y la reducción gradual de los corticosteroides podrían estar asociados con el desarrollo de eritema multiforme y/o SSJ y/o NET.

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- Inmunológico)

Lesiones hepáticas

El hígado es el principal sitio de biotransformación de fenitoína.

Se han reportado casos, en raras ocasiones fatales, de hepatitis tóxica y daño hepático.

También se ha reportado la aparición de casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos casos se presentan habitualmente dentro de los primeros dos meses de tratamiento y pueden estar relacionados con HSS/DRESS (ver sección Precauciones generales – Síndrome de hipersensibilidad / Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos). Los pacientes con insuficiencia hepática, pacientes ancianos, o quienes estén gravemente enfermos, pueden mostrar signos tempranos de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad con fenitoína va desde la recuperación rápida hasta desenlaces fatales. En estos pacientes que presentan hepatotoxicidad, está indicada la suspensión del tratamiento y no readministrarlo.

El riesgo de hepatotoxicidad y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína pueden ser mayores en los pacientes de raza negra.

Sistema Hematopoyético

Se han reportado ocasionalmente, complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, en relación con la administración de fenitoína. Éstas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Se han reportado casos que sugieren una relación causal entre el empleo de fenitoína y la aparición de linfadenopatía (local o generalizada) incluyendo hiperplasia nodular benigna, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa efecto, la aparición de linfadenopatía hace necesaria la determinación de ausencia de patología de los nódulos linfáticos. El involucramiento de los nódulos linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas que sean similares a los de HSS/DRESS (ver la sección Precauciones generales – Síndrome de hipersensibilidad / Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos). En casos de aparición de linfadenopatía, se requiere seguimiento y vigilancia durante periodos adicionales, debiendo realizar el control de las crisis convulsivas con un tratamiento alternativo.

Se ha reportado la aparición de casos de macrocitosis y de anemia megaloblástica que responden habitualmente a tratamiento con ácido fólico. En caso de añadir ácido fólico al esquema de tratamiento con fenitoína, puede haber disminución del control de las crisis.

Efecto en el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen elevados por encima de su rango terapéutico pueden producir estados de confusión mental conocidos como “delirium”, “psicosis” o “encefalopatía”, en ocasiones disfunción cerebelar irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con lo anterior, se recomienda realizar determinaciones de niveles sanguíneos ante la aparición de datos de toxicidad aguda. La reducción de dosis en el esquema de tratamiento con fenitoína está indicada cuando los niveles sanguíneos tienen altas concentraciones; en caso de persistencia de la sintomatología se recomienda suspensión del tratamiento con fenitoína.

Efectos Metabólicos

En vista de la aparición de reportes aislados que asocian el empleo de fenitoína con agravamiento de cuadros de porfiria, debe tenerse cuidado con el empleo de este medicamento en pacientes con esta condición.

Se ha reportado hiperglucemia como resultado de las acciones inhibitorias de liberación de la insulina por acción del medicamento. La fenitoína, también puede elevar las concentraciones séricas de glucosa en pacientes diabéticos.

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 del desarrollo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Excipientes con Efecto Conocido

La solución IV de fenitoína sódica contiene el excipiente propilenglicol. El uso prolongado durante más de 24 horas podría resultar en toxicidad asociada al propilenglicol, incluidas hemólisis, depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), hiperosmolalidad, lactoacidosis e

insuficiencia renal, especialmente en pacientes con disfunción renal y/o hepática preexistente o cuando se la administra de forma conjunta con cualquier otro producto con propilenglicol o con el sustrato de alcohol deshidrogenasa. Se debe monitorear a los pacientes para detectar la toxicidad asociada al propilenglicol, incluida la medición del desequilibrio aniónico.

Información para el paciente

A los pacientes se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos o bebidas alcohólicas sin recibir primero el consejo de su médico.

Los pacientes deben recibir la instrucción de llamar a su médico si aparece erupción cutánea.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria

Durante el tratamiento no deben conducir vehículos u operar maquinaria potencialmente peligrosa hasta establecer que el tratamiento no afecta estas capacidades.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso en Embarazo

La fenitoína atraviesa la placenta humana.

Varios reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivos por mujeres con epilepsia y una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos nacidos de estas mujeres. Un número menor de reportes sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible relación semejante entre el uso de todos los fármacos anti-convulsivos conocidos.

No puede considerarse que los reportes que sugieren una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos sean adecuados para probar una relación definida de causa y efecto. Hay problemas metodológicos intrínsecos en la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de fármacos en humanos. Los factores genéticos o la propia afección epiléptica podrían ser más importantes que la farmacoterapia como causas de los defectos congénitos. La gran mayoría de las madres bajo tratamiento con anticonvulsivos dan a luz lactantes normales. Es importante señalar que los fármacos anticonvulsivos no deben ser discontinuados en las pacientes en quienes el fármaco sea administrado para prevenir ataques significativos, debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estatus epiléptico acompañado por hipoxia y posible amenaza para la vida.

En los casos individuales donde la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la supresión de la medicación no plantee una amenaza seria para las pacientes, la discontinuación del fármaco puede ser considerada antes, durante el embarazo y después del mismo, aunque no puede decirse con alguna confianza que incluso las convulsiones leves no representen algún riesgo para el embrión o el feto en desarrollo. El médico prescriptor deseará sopesar estas consideraciones en el tratamiento o asesoramiento de mujeres epilépticas con potencial reproductivo.

Además de los reportes de una frecuencia más alta de malformaciones congénitas como labio/paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivos, ha habido reportes de un síndrome hidantoínico fetal. Este consiste en rasgos faciales dismórficos, hipoplasia en uñas y dedos, deficiencia del crecimiento prenatal (incluyendo microcefalia), y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido fenitoína.

Ha habido algunos reportes aislados de diversos tipos de cáncer, incluso neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

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

Un alto porcentaje de pacientes presenta aumento de la frecuencia de los ataques convulsivos durante el embarazo, a causa de la alteración de la absorción o el metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones séricas de fenitoína es en especial útil en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente estará indicada la restauración de la dosis original después del parto.

Se han reportado defectos neonatales de la coagulación dentro de las primeras 24 horas en bebés nacidos de madres epilépticas que reciben fenobarbital y/o fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto, se ha recomendado administrarla a la madre antes del alumbramiento y al neonato después del parto.

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

La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos.

Lactancia

No se recomienda la lactancia materna en mujeres que estén tomando este medicamento, debido a que en apariencia la fenitoína se secreta en concentraciones bajas en la leche en humanos. La concentración de fenitoína en la leche materna es aproximadamente de un tercio de la concentración plasmática materna correspondiente.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en pacientes tratados con fenitoína (frecuencia desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Organismo en general: Reacciones anafilactoides y anafilaxia.

Sistema cardiovascular: Se han observado paros cardíacos/asistolia, bradicardia e hipotensión. (ver sección Precauciones generales).

Sistema nervioso central: Las reacciones adversas en este sistema son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Estas reacciones incluyen nistagmus, ataxia, disartria, 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).

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

Raras vez se han producido reportes de discinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblores y asterixis, similares a los provocados por fenotiazina y otros medicamentos neurolépticos.

Se ha observado polineuropatía principalmente sensitiva en pacientes que reciben tratamiento con fenitoína por un tiempo prolongado.

Tejido conectivo: Deformidad de rasgos faciales, ensanchamiento de labios, hiperplasia gingival, hipertricosis, enfermedad de Peyronie.

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

Sistema hematopoyético: en raras ocasiones se han reportado complicaciones a nivel hematopoyético, algunas veces fatales en asociación con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin depresión de la médula ósea. Se han reportado casos de macrocitosis y anemia megaloblástica. Se han informado linfadenopatía, incluyendo hiperplasia benigna de ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (Ver sección Precauciones generales – Sistema hematopoyético).

Inmunológico: HSS/DRESS (ver la sección Precauciones generales-Síndrome de hipersensibilidad / Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y trastornos de las inmunoglobulinas. Se ha notificado angioedema (ver sección Precauciones generales – Angioedema).

Sitio de inyección: Se ha reportado, con o sin extravasación de fenitoína IV, irritación local, inflamación, sensibilidad, necrosis y desprendimiento cutáneo. También se ha reportado edema, decoloración y dolor distal al sitio de la inyección (descritos como “Síndrome del guante púrpura”) (Ver sección Precauciones generales - Toxicidad local [incluyendo el Síndrome del guante púrpura]).

Investigaciones: Prueba de función tiroidea anormal

Sistema dermatológico: Manifestaciones dermatológicas, algunas veces acompañadas con fiebre, han incluido erupción escarlatiforme o morbiliforme. El más común es la erupción morbiliforme (tipo sarampión); otro tipo de dermatitis son muy raras. Otras formas más serias, que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, PEAG, SSJ y NET (ver sección Precauciones generales-Reacciones cutáneas graves). Se ha notificado urticaria.

Sentidos especiales: Alteraciones de la percepción del gusto.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacciones medicamentosas

La fenitoína se une extensamente a las proteínas del plasma sérico y es susceptible al desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo (CYP) P450, CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones inhibitoras del fármaco porque está sujeta a metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones de la fenitoína circulante y aumentar el riesgo de toxicidad del fármaco.

La fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Existen muchos medicamentos que pueden incrementar o disminuir los niveles séricos, o que puedan afectar a la fenitoína. La determinación de los niveles séricos de fenitoína es de particular ayuda cuando se sospecha de posibles interacciones medicamentosas.

Las interacciones medicamentosas más comúnmente ocurridas se mencionan a continuación.

Medicamentos que pueden incrementar los niveles de fenitoína

La Tabla 1 resume los medicamentos que potencialmente pueden causar incrementos de las concentraciones de fenitoína.

TABLA 1 Medicamentos Que Pueden Incrementar los Niveles Séricos de Fenitoína	
Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase (tales como^a)
Alcohol (ingesta aguda)	
Agentes antiinflamatorios	Analgésicos/ Azapropazona Fenilbutazonas Salicilatos

TABLA 1 Medicamentos Que Pueden Incrementar los Niveles Séricos de Fenitoína		
Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase (tales como^a)	
Anestésicos	Halotano	
Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol	Sulfametoxazol-trimetoprima Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivantes	Felbamato Oxcarbazepina Valproato de sodio	Succinamidas Topiramato
Agentes antifúngicos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol	Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Agentes antineoplásicos	Fluorouracil	Capecitabina
Benzodiacepinas/psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram	Metilenedato Trazodona Viloxacina
Agentes bloqueadores de canales de calcio/agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem	Nifedipino Ticlopidina
Antagonistas H2	Cimetidina	
Inhibidores de reductasa HMG-CoA	Fluvastatina	
Hormonas	Estrógenos	
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus	
Agentes hipoglucemiantes orales	Tolbutamida	
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol	
Inhibidores de recaptura de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina	Sertralina

^a No se pretende que esta lista sea exhaustiva. Deben consultarse las IPPs individuales de los medicamentos.

Medicamentos que pueden disminuir los niveles de fenitoína en plasma

La Tabla 2 resume los medicamentos que potencialmente pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

TABLA 2. Medicamentos Que Pueden Disminuir los Niveles de Fenitoína en Plasma		
Clase de medicamento	Medicamentos en cada clase (tales como^a)	
Alcohol (ingesta crónica)		
Agentes antimicrobianos	Rifampicina	Ciprofloxacino
Anticonvulsivantes	Vigabatrina	
Agentes antineoplásicos	Bleomicina Carboplatino Cisplatino	Doxorubicina Metotrexato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir	Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina	
Agentes cardiovasculares	Reserpina	
Ácido fólico	Ácido fólico	
Agentes hiperglucémicos	Diazóxido	
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan	

^a No se pretende que esta lista sea exhaustiva. Deben consultarse las IPPs individuales de los medicamentos.

El clorhidrato de melindrona contiene iones de calcio los cuales interfieren con la absorción de la fenitoína. La ingestión al mismo tiempo de fenitoína con preparaciones con calcio, incluyendo preparaciones antiácidas que contienen calcio, deben ser retiradas para prevenir problemas de absorción.

Medicamentos que pueden incrementar o disminuir los niveles de fenitoína

La Tabla 3 resume las clases de medicamentos que pueden ocasionar incrementos o descensos de las concentraciones de fenitoína.

TABLA 3 Medicamentos Que Pueden Incrementar o Disminuir los Niveles Séricos de Fenitoína		
Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase (tales como^a)	
Agentes antibacteriales	Ciprofloxacina	
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Fenobarbital,	Valproato de sodio. Ácido valproico
Agentes antineoplásicos		
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam	Fenotiazinas

a No se pretende que esta lista sea exhaustiva. Deben consultarse las IPPs individuales de los medicamentos.

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden afectarse con el empleo de fenitoína

La Tabla 4 resume las clases de medicamentos cuyos niveles séricos o efectos pueden afectarse con el empleo de fenitoína.

TABLA 4 Medicamentos Cuyos Niveles Séricos y/o Efectos Pueden Afectarse con el Uso de Fenitoína		
Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase (tales como^a)	
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina	Tetraciclina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital	Valproato de sodio Ácido valproico
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol	Voriconazol
Antihelínticos	Albendazol	Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido	
Antiretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir	Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina	
Bloqueadores de canales de calcio / agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina Disopiramida Mexiletina Nicardipina	Nimodipino Nisoldipino Quinidina Verapamilo
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)	
Hiperglucemiantes	Diazóxido	
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio	Rocuronio Vecuronio
Analgésicos narcóticos	Metadona	

TABLA 4 Medicamentos Cuyos Niveles Séricos y/o Efectos Pueden Afectarse con el Uso de Fenitoína	
Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase (tales como^a)
Agentes hipoglucemiantes orales	Clorpropamida Tolbutamida Gliburida
Psicotrópicos y antidepresivos	Clozapina Quetiapina Paroxetina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Ácido fólico	Ácido fólico

^a No se pretende que esta lista sea exhaustiva. Deben consultarse las IPPs individuales de los medicamentos.

Aunque no existe una interacción verdadera con los antidepresivos tricíclicos, los cuales pueden precipitar ataques en pacientes susceptibles, puede ser necesario ajustar la dosis de fenitoína.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

La fenitoína puede causar disminución de las concentraciones séricas del yodo proteico (PBI). También puede producir valores inferiores a los normales de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede causar elevación de las concentraciones séricas de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar las pruebas del metabolismo del calcio y glucosa séricos.

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

Fertilidad

En estudios en animales, la fenitoína no tuvo efectos directos sobre la fertilidad.

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad en adultos y transplacentar, se administró fenitoína como parte de la dieta a 30 a 600 ppm en ratones y 240 a 2400 ppm en ratas. Los tumores hepatocelulares aumentaron en las dosis más altas en ratones y ratas. En estudios adicionales, los ratones recibieron 10 mg/kg, 25 mg/kg o 45 mg/kg y las ratas recibieron 25 mg/kg, 50 mg/kg o 100 mg/kg como parte de su dieta durante 2 años. Los tumores hepatocelulares aumentaron en los ratones que recibían 45 mg/kg. No se observaron aumentos de la incidencia de tumores en las ratas. La importancia clínica de estos tumores en los roedores es incierta.

Los estudios de toxicidad genética mostraron que fenitoína no es mutagénica en bacterias ni en células mamíferas *in vitro*. Es clastogénica *in vitro*, pero no *in vivo*.

Ver sección Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

General

Las cápsulas y la solución inyectable de fenitoína son formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma libre de ácido de fenitoína es utilizada en la suspensión de fenitoína (37.5 mg/5 mL [pediátrico] y 125 mg/5 mL) y en las tabletas de fenitoína. Debido a que hay un incremento aproximado del 8% en el contenido del medicamento en la forma libre de ácido a la sal sódica, la dosis deberá ajustarse y un monitoreo en los niveles en suero será necesario al cambiar de un producto formulado libre de ácido a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

La determinación de los niveles séricos de fenitoína puede ser necesaria para alcanzar óptimos ajustes en la dosis.

El control óptimo sin signos clínicos de toxicidad ocurre casi siempre cuando los niveles séricos se encuentran entre 10 mcg/mL y 20 mcg/mL.

La fenitoína parenteral puede ser administrada en bolo intravenoso lento o bien mediante infusión intravenosa. La infusión rápida puede estar asociada con eventos cardiovasculares adversos (ver sección Precauciones generales).

Debido a los riesgos de toxicidad cardíaca y local asociados con la fenitoína intravenosa, se debe usar fenitoína oral siempre que sea posible.

Si se administra en forma diluida, la fenitoína parenteral debe diluirse con solución salina. La fenitoína parenteral no debe ser añadida a dextrosa o soluciones que contenga dextrosa debido al potencial para precipitarse.

Debido al riesgo de toxicidad local, la fenitoína IV debe ser administrada directamente en una amplia vena periférica o central a través de un catéter de calibre grueso. Antes de la administración se debe probar la permeabilidad del catéter IV purgando el catéter con solución salina estéril. Después de cada inyección de fenitoína parenteral el mismo catéter debe ser purgado con solución salina estéril para evitar irritación venosa local debida a la alcalinidad de la solución. (ver sección Precauciones generales – Toxicidad local [incluyendo el Síndrome del guante púrpura]).

Administración en Bolo

Debe de administrarse lentamente, sin exceder de 50 mg/min en adultos, dentro de una vena grande a través de una aguja grande o catéter IV. Cada inyección de fenitoína IV debe de ser precedida por un bolo de solución salina y seguida por administración de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter IV para evitar irritación venosa debido a la alcalinidad de la solución.

Administración por Infusión

Esta debe ser diluida en 50 mL a 100 mL de solución salina normal, sin exceder una concentración final de 10 mg/ml. Debe administrarse inmediatamente después de su preparación y completada al menos 1 hora después (la mezcla no debe de ser refrigerada). Debe de utilizarse un filtro en línea (0.22-0.50 micrones). Cada inyección de fenitoína IV debe de ser precedida por la administración de un bolo de solución salina y seguida por administración de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter IV para evitar la irritación venosa debido a la alcalinidad de la solución.

En adultos, la dosis no debe de exceder de 50 mg/minuto y de 1-3 mg/kg/min en neonatos y niños o 50 mg/minuto, lo que sea más lento. Existe un margen de seguridad relativamente reducido entre la dosis tóxica y el efecto terapéutico completo(ver sección Precauciones generales).

En las ocasiones en que se necesite la administración intramuscular (IM) (como en pacientes comatosos en post operatorio), se debe administrar una dosis suficiente por vía intramuscular para mantener los niveles séricos dentro del rango terapéutico. Cuando se regresa a la dosis oral después haber utilizado la vía intramuscular, debe ajustarse la dosis oral para compensar la lenta y continua absorción intramuscular para evitar síntomas tóxicos. Para evitar acumulación medicamentosa debido a la absorción de los depósitos musculares, se recomienda que para la primera semana de haber regresado al tratamiento con fenitoína oral, la dosis debe reducirse a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis intramuscular).

Estatus epiléptico

En el adulto, la dosis intravenosa inicial es de 10 mg/kg a 15 mg/kg y debe administrarse lentamente sin exceder de 50 mg/minuto (requiriendo de aproximadamente 20 minutos en un adulto de 70 kg de peso). La dosis de inicio, debe ser seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg en forma oral o intravenosa cada 6 a 8 horas.

La absorción de fenitoína en los neonatos y niños puede ser incierta después de su administración oral. Una dosis de inicio de 15 mg/kg a 20 mg/kg de fenitoína intravenosa usualmente produce concentraciones en el suero con un rango terapéutico aceptable (10-20 mcg/ml). El medicamento debe ser administrado lentamente y no exceder de 1 a 3 mg/kg/min o 50 mg/minuto, lo que sea más lento.

En el manejo del estatus epiléptico, es recomendable efectuar medición de los niveles de fenitoína en suero para establecer posteriormente la dosis de mantenimiento, así como una vigilancia continua de la presión arterial y electrocardiograma. Debe vigilarse al paciente por la posible presencia de signos de depresión respiratoria.

Usualmente serán necesarias algunas otras medidas, como la administración concomitante de una benzodiazepina IV, tal como diazepam o un barbitúrico IV de acción corta para un rápido control de las crisis debido a la lenta administración requerida de fenitoína.

En caso de no ser controladas las crisis se deben considerar otros anticonvulsivantes, barbitúricos IV, anestesia general u otros manejos apropiados.

La administración intramuscular no debe ser utilizada en el estatus epiléptico ya que para alcanzar sus niveles pico requieren de aproximadamente 24 horas. (ver sección Precauciones Generales - General).

Neurocirugía

La dosis profiláctica es de 100 mg a 200 mg (2 mL a 4 mL) administrada de manera intramuscular, con intervalos de 4 horas, mientras dure la cirugía y continuar durante el periodo postoperatorio. Cuando sea necesaria la administración IM en pacientes con dosis previamente estables por vía oral, es necesario efectuar ajustes compensatorios en la dosis para mantener niveles séricos terapéuticos. Cuando se utiliza la administración IM, el medicamento deberá administrarse por inyección IM profunda. Es necesario que la dosis IM sea 50% mayor que la requerida por vía oral para mantener estos niveles. Cuando el paciente se reintegre a la administración oral, la dosis debe reducirse al 50% de la original por vía oral durante 1 semana, para prevenir niveles en suero excesivos, debido a la liberación sostenida a partir del tejido IM.

Si el paciente requiere más de una semana de administración de fenitoína I.M., deben evaluarse vías alternas de administración, por ejemplo a través de una sonda gástrica. Para periodos menores de 1 semana, el paciente al que se le administró vía I.M. debe recibir la mitad de la dosis original durante el mismo periodo de tiempo en el que se empleó la vía intramuscular. La medición de los niveles séricos podría ser de utilidad para evitar una caída en rangos de dosis subterapéuticos. La determinación de los niveles séricos es especialmente útil cuando se sospeche la posibilidad de interacciones.

Neuralgia del trigémino

La dosis clínicamente efectiva no se ha establecido en ensayos clínicos. En adultos, de 11 a 18 mg/kg/día, en dosis divididas, ha sido reportado 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 totales no deben exceder los 20 mcg/ml.

Arritmia cardiaca

La dosis es de 3.5 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal repetido en una ocasión si es necesario. Usualmente la dosis diaria total de 700 mg a 1,000 mg es suficiente. Si no existe una reacción benéfica a los niveles en plasma de 20 mg/mL niveles más elevados, no serán efectivos. La administración lenta de 30 mg/min a 50 mg/min es preferible.

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 Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones especiales – Edad).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La dosis letal en pacientes pediátricos es desconocida.

Se estima que la dosis letal en el adulto es de 2 g a 5 g. Los síntomas iniciales de toxicidad son: ataxia, nistagmus y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, mareo, letargia, habla incongruente, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente puede llegar a estar comatoso y con hipotensión. La muerte es debida a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen marcadas variaciones entre los sujetos con relación a los niveles séricos de fenitoína en los que se presenta toxicidad. El nistagmus o la lateropulsión usualmente aparecen con un nivel de 20 mcg/ml, la ataxia con 30 mcg/ml. Se observan letargia y disartria cuando los niveles en suero son mayores de 40 mcg/ml, pero se ha informado de pacientes con niveles tan elevados como 50 mcg/ml que no han tenido evidencia de toxicidad. Se han consumido hasta 25 veces la dosis terapéutica resultando en niveles séricos mayores a 100 mcg/mL, con recuperación completa. Se ha reportado disfunción cerebelosa irreversible y atrofia.

Tratamiento

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

Sin embargo, es recomendable la observación cuidadosa de los sistemas respiratorio y circulatorio, así como la administración de las medidas adecuadas de soporte. La hemodiálisis puede ser considerada ya que la fenitoína no se adhiere completamente a las proteínas del plasma. La exanguinotransfusión total ha sido usada en el tratamiento de intoxicación severa de pacientes pediátricos.

En caso de sobredosificación aguda debe tenerse presente la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 5 o 25 ampollitas claras etiquetadas con 250 mg en 5 mL, e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C.

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 administre si la solución no es transparente si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

Uso único. Una vez abierta la ampollita, el producto no utilizado debe desecharse.

En embarazo deberá administrarse este medicamento bajo estricto control médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
o 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: 84508 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 193300415D0148
Fecha de aprobación: 20 de febrero del 2020

<i>Para control interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	20-Jun-19
PCO que revisó:	Ana Lucia Salazar Duarte
Fecha de revisión:	26- Jun-2019
Médico que revisó:	Dra. Georgina Chi Lem
Fecha de revisión:	25- Jun-2019
Referencia:	CDS 23
Motivo y descripción del cambio:	Actualización en el rubro: 7. Precauciones Generales

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Epamin SP®
Fenitoína
Solución inyectable
250 mg/5mL

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Epamin® SP

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Fenitoína

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución Inyectable

Cada ampolleta contiene:

<i>Fenitoína sódica</i>	<i>250 mg</i>
Vehículo c.b.p.	5.0 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y para la prevención y tratamiento de ataques ocurridos durante o posteriores a la neurocirugía y/o post-traumatismo craneoencefálico severo. Fenitoína también ha sido usada en el tratamiento de la neuralgia trigeminal. También ha sido usada en arritmias cardíacas tales como arritmias ventriculares o secundarias potencialmente mortales e intoxicaciones por digitálicos. Cuando éstas no han respondido a otros tratamiento antiarrítmicos disponibles o cuando los agentes alternativos no pueden ser tolerados. La fenitoína no ha demostrado que mejore la supervivencia en pacientes con arritmias ventriculares.

5. CONTRAINDICACIONES

La fenitoína está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a la fenitoína, a sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas.

La fenitoína, debido a su efecto en la automaticidad ventricular, está contraindicada en bradicardia sinusal, bloqueo sinoatrial, bloqueo atrioventricular (AV) de segundo y tercer grado y en pacientes con síndrome de Adams-Stokes.

Está contraindicada la administración simultánea de la fenitoína con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a la delavirdina o a la clase de inhibidores nonucleósidos de la transcriptasa inversa.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Generales

La fenitoína no está indicada en crisis de ausencia (pequeño mal). En casos de coexistir crisis tónico clónicas (gran mal) y crisis de ausencia (pequeño mal), está indicada la terapia combinada.

La fenitoína no está indicada en aquellas crisis que sean secundarias a hipoglucemia u otras causas de origen metabólico. En estos casos deben llevarse a cabo los procedimientos diagnósticos pertinentes.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso IV del medicamento son colapso cardiovascular y/o depresión del sistema nervioso central. Puede ocurrir hipotensión cuando el medicamento es administrado rápidamente por vía IV. La velocidad de la administración es muy importante; no debe excederse de 50 mg/minuto en adultos y de 1 a 3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto (lo que sea más lento), en neonatos y niños. A esta velocidad, la toxicidad debe minimizarse.

Cuando el medicamento se administra por vía IV, usualmente ocurre hipotensión.

La ruta IM no se recomienda para el tratamiento de crisis epilépticas ya que los niveles séricos de fenitoína en el rango terapéutico no se podrán alcanzar fácilmente con dosis y métodos de administración utilizados normalmente. En el tratamiento del estatus epiléptico es recomendable la ruta IV debido a que existe un retardo en la absorción cuando se administra por vía intramuscular.

La fenitoína no se puede discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de los ataques, incluido un estatus epiléptico. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de disminuir la dosis, suspender su administración o realizar cambio de esquema terapéutico por otro medicamento anticonvulsivante, deberá realizarse de modo gradual. Sin embargo, en casos de aparición de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tras la administración, puede ser necesaria la sustitución rápida con otra alternativa terapéutica. En tal caso, el nuevo medicamento no debe ser perteneciente a uno de la familia de las hidantoínas.

Un porcentaje pequeño de sujetos que recibieron tratamiento con fenitoína han mostrado ser metabolizadores lentos. El metabolismo lento parece estar relacionado con baja disponibilidad enzimática, siendo un fenómeno que carece de inducción hepática y que parece estar determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta aguda de alcohol puede originar incremento de las concentraciones sanguíneas de fenitoína, mientras que el consumo crónico puede producir disminución de sus concentraciones.

Debido a un aumento de la fracción de fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína deben hacerse con cautela. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser elevadas en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en esta población de pacientes.

Varios reportes de casos individuales han sugerido que puede haber una mayor incidencia, aunque rara, de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y hepatotoxicidad, en pacientes negros.

Suicidio

El comportamiento y la ideación suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta análisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento en el riesgo a presentar comportamiento e ideación suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la fenitoína.

Efecto cardiovascular

Se puede producir hipotensión. Se han reportado reacciones cardiotóxicas severas y muertes con arritmias, incluida bradicardia en casos de depresión auricular y ventricular y fibrilación ventricular. En algunos casos, las arritmias cardíacas han producido paros cardíacos/asistolia

y muerte. Las complicaciones severas se presentan con mayor frecuencia en los pacientes ancianos o enfermos graves. También se han informado eventos adversos cardiacos en adultos y niños sin enfermedades ni comorbilidades cardiacas subyacentes con la dosis y tasas de infusión recomendadas. Por lo tanto, es necesario monitorear cuidadosamente la actividad cardiaca (incluida la respiratoria) cuando se administran dosis de carga IV de fenitoína. Se podría necesitar una reducción de la tasa de administración o la interrupción de la dosificación. La fenitoína se debe administrar con precaución en pacientes con hipotensión y/o insuficiencia severa del miocardio.

Toxicidad local (Incluyendo el Síndrome del guante púrpura)

Ha ocurrido irritación e inflamación del tejido blando en el sitio de la inyección, con y sin extravasación de la fenitoína IV.

Se ha reportado edema, decoloración y dolor distal con respecto al sitio de la inyección (descrito como "síndrome del guante púrpura") seguido de la inyección IV periférica de fenitoína. La irritación del tejido blando puede variar desde dolor leve a necrosis extensa y descamación de la piel. El síndrome podría no desarrollarse por varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser espontánea, se han observado necrosis de la piel e isquemia de los miembros que requieren intervenciones tales como fasciotomías, injertos de piel y, en casos raros, amputación.

La administración inadecuada debe ser evitada, incluyendo las inyecciones subcutáneas o perivasculares.

La administración intramuscular de fenitoína puede causar dolor, necrosis y formación de abscesos en el sitio de la inyección (ver la sección Dosis y vía de administración).

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se han reportado Síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman medicamentos anticonvulsivos, incluyendo la fenitoína. Algunos de estos eventos han sido fatales o han puesto en peligro la vida.

Típica aunque no exclusivamente, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía asociado al involucramiento de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas es usualmente 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si ocurren tales signos y síntomas, se debe evaluar al paciente inmediatamente. Debe suspenderse la fenitoína si no se puede establecer una etiología alterna para los signos y síntomas. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS incluyen pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado, (con fenitoína y otros medicamentos anticonvulsivos), pacientes que tienen historial familiar de este síndrome y pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en individuos previamente sensibilizados.

Reacciones cutáneas graves

La fenitoína puede provocar eventos adversos cutáneos severos (SCAR, por sus siglas en inglés) raros, tales como pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG) (ver sección Reacciones secundarias y adversas – Sistema dermatológico), tales como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS, los cuales pueden ser fatales. Aunque podrían ocurrir reacciones cutáneas serias sin ninguna advertencia, los pacientes deben de estar alerta de la presencia de erupción y otros síntomas de HSS/DRESS (ver la sección Precauciones generales – Síndrome de

hipersensibilidad / Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos), y deben de buscar ayuda médica inmediata cuando observen cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe de aconsejar al paciente discontinuar el tratamiento si aparece erupción. Si la erupción es de tipo más leve (parecida al sarampión o tipo escarlatiniforme), la terapia se debe de reanudar después de que la erupción se haya eliminado completamente.

Si la erupción vuelve a ocurrir al reinstaurar la terapia, se contraindica continuar el tratamiento con fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en pacientes de raza negra.

Los estudios en pacientes de ascendencia china han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollo de SSJ/NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B*1502, una variante alélica hereditaria del gen HLA-B, en pacientes que utilizan otra carbamazepina. Evidencia limitada sugiere que HLA-B*1502 podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes con ascendencia asiática que toman fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo fenitoína. Se debe de tomar consideración para evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo fenitoína, en pacientes positivos para HLA-B*1502 cuando las terapias alternativas están de alguna otra manera equitativamente disponibles.

Los reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal, y la reducción gradual de los corticosteroides podrían estar asociados con el desarrollo de eritema multiforme y/o SSJ y/o NET.

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-Immunológico)

Lesiones hepáticas

El hígado es el principal sitio de biotransformación de fenitoína.

Se han reportado casos, en raras ocasiones fatales, de hepatitis tóxica y daño hepático.

También se ha reportado la aparición de casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos casos se presentan habitualmente dentro de los primeros dos meses de tratamiento y pueden estar relacionados con HSS/DRESS (ver sección Precauciones generales – Síndrome de hipersensibilidad / Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos). Los pacientes con insuficiencia hepática, pacientes ancianos, o quienes estén gravemente enfermos, pueden mostrar signos tempranos de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad con fenitoína va desde la recuperación rápida hasta desenlaces fatales. En estos pacientes que presentan hepatotoxicidad, está indicada la suspensión del tratamiento y no readministrarlo.

El riesgo de hepatotoxicidad y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína pueden ser mayores en los pacientes de raza negra.

Sistema Hematopoyético

Se han reportado ocasionalmente, complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, en relación con la administración de fenitoína. Éstas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Se han reportado casos que sugieren una relación causal entre el empleo de fenitoína y la aparición de linfadenopatía (local o generalizada) incluyendo hiperplasia nodular benigna, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación

causa efecto, la aparición de linfadenopatía hace necesaria la determinación de ausencia de patología de los nódulos linfáticos. El involucramiento de los nódulos linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas que sean similares a los de HSS/DRESS (ver la sección Precauciones generales – Síndrome de hipersensibilidad / Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos). En casos de aparición de linfadenopatía, se requiere seguimiento y vigilancia durante periodos adicionales, debiendo realizar el control de las crisis convulsivas con un tratamiento alternativo.

Se ha reportado la aparición de casos de macrocitosis y de anemia megaloblástica que responden habitualmente a tratamiento con ácido fólico. En caso de añadir ácido fólico al esquema de tratamiento con fenitoína, puede haber disminución del control de las crisis.

Efecto en el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen elevados por encima de su rango terapéutico pueden producir estados de confusión mental conocidos como “delirium”, “psicosis” o “encefalopatía”, en ocasiones disfunción cerebelar irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con lo anterior, se recomienda realizar determinaciones de niveles sanguíneos ante la aparición de datos de toxicidad aguda. La reducción de dosis en el esquema de tratamiento con fenitoína está indicada cuando los niveles sanguíneos tienen altas concentraciones; en caso de persistencia de la sintomatología se recomienda suspensión del tratamiento con fenitoína.

Efectos Metabólicos

En vista de la aparición de reportes aislados que asocian el empleo de fenitoína con agravamiento de cuadros de porfiria, debe tenerse cuidado con el empleo de este medicamento en pacientes con esta condición.

Se ha reportado hiperglucemia como resultado de las acciones inhibitorias de liberación de la insulina por acción del medicamento. La fenitoína, también puede elevar las concentraciones séricas de glucosa en pacientes diabéticos.

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 del desarrollo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Excipientes con Efecto Conocido

La solución IV de fenitoína sódica contiene el excipiente propilenglicol. El uso prolongado durante más de 24 horas podría resultar en toxicidad asociada al propilenglicol, incluidas hemólisis, depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), hiperosmolalidad, lactoacidosis e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con disfunción renal y/o hepática preexistente o cuando se la administra de forma conjunta con cualquier otro producto con propilenglicol o con el sustrato de alcohol deshidrogenasa. Se debe monitorear a los pacientes para detectar la toxicidad asociada al propilenglicol, incluida la medición del desequilibrio aniónico.

Información para el paciente

A los pacientes se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos o bebidas alcohólicas sin recibir primero el consejo de su médico.

Los pacientes deben recibir la instrucción de llamar a su médico si aparece erupción cutánea.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria

Durante el tratamiento no deben conducir vehículos u operar maquinaria potencialmente peligrosa hasta establecer que el tratamiento no afecta estas capacidades.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso en Embarazo

La fenitoína atraviesa la placenta humana.

Varios reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivos por mujeres con epilepsia y una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos nacidos de estas mujeres. Un número menor de reportes sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible relación semejante entre el uso de todos los fármacos anti-convulsivos conocidos.

No puede considerarse que los reportes que sugieren una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos sean adecuados para probar una relación definida de causa y efecto. Hay problemas metodológicos intrínsecos en la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de fármacos en humanos. Los factores genéticos o la propia afección epiléptica podrían ser más importantes que la farmacoterapia como causas de los defectos congénitos. La gran mayoría de las madres bajo tratamiento con anticonvulsivos dan a luz lactantes normales. Es importante señalar que los fármacos anticonvulsivos no deben ser discontinuados en las pacientes en quienes el fármaco sea administrado para prevenir ataques significativos, debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estatus epiléptico acompañado por hipoxia y posible amenaza para la vida.

En los casos individuales donde la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la supresión de la medicación no plantee una amenaza seria para las pacientes, la discontinuación del fármaco puede ser considerada antes, durante el embarazo y después del mismo, aunque no puede decirse con alguna confianza que incluso las convulsiones leves no representen algún riesgo para el embrión o el feto en desarrollo. El médico prescriptor deseará sopesar estas consideraciones en el tratamiento o asesoramiento de mujeres epilépticas con potencial reproductivo.

Además de los reportes de una frecuencia más alta de malformaciones congénitas como labio/paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivos, ha habido reportes de un síndrome hidantóico fetal. Este consiste en rasgos faciales dismórficos, hipoplasia en uñas y dedos, deficiencia del crecimiento prenatal (incluyendo microcefalia), y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido fenitoína.

Ha habido algunos reportes aislados de diversos tipos de cáncer, incluso neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

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

Un alto porcentaje de pacientes presenta aumento de la frecuencia de los ataques convulsivos durante el embarazo, a causa de la alteración de la absorción o el metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones séricas de fenitoína es en especial útil en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente estará indicada la restauración de la dosis original después del parto.

Se han reportado defectos neonatales de la coagulación dentro de las primeras 24 horas en bebés nacidos de madres epilépticas que reciben fenobarbital y/o fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto, se ha recomendado administrarla a la madre antes del alumbramiento y al neonato después del parto.

Las mujeres en edad fértil que no están planeando un embarazo, deben ser informadas sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. La fenitoína puede resultar

en un fracaso del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos.

Lactancia

No se recomienda la lactancia materna en mujeres que estén tomando este medicamento, debido a que en apariencia la fenitoína se secreta en concentraciones bajas en la leche en humanos. La concentración de fenitoína en la leche materna es aproximadamente de un tercio de la concentración plasmática materna correspondiente.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en pacientes tratados con fenitoína (frecuencia desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Organismo en general: Reacciones anafilactoides y anafilaxia.

Sistema cardiovascular: Se han observado paros cardíacos/asistolia, bradicardia e hipotensión. (ver sección Precauciones generales).

Sistema nervioso central: Las reacciones adversas en este sistema son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Estas reacciones incluyen nistagmus, ataxia, disartria, 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).

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

Raras vez se han producido reportes de discinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblores y asterixis, similares a los provocados por fenotiazina y otros medicamentos neurolépticos.

Se ha observado polineuropatía principalmente sensitiva en pacientes que reciben tratamiento con fenitoína por un tiempo prolongado.

Tejido conectivo: Deformidad de rasgos faciales, ensanchamiento de labios, hiperplasia gingival, hipertricosis, enfermedad de Peyronie.

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

Sistema hematopoyético: en raras ocasiones se han reportado complicaciones a nivel hematopoyético, algunas veces fatales en asociación con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin depresión de la médula ósea. Se han reportado casos de macrocitosis y anemia megaloblástica. Se han informado linfadenopatía, incluyendo hiperplasia benigna de ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (Ver sección Precauciones generales – Sistema hematopoyético).

Inmunológico: HSS/DRESS (ver la sección Precauciones generales-Síndrome de hipersensibilidad / Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y trastornos de las inmunoglobulinas. Se ha notificado angioedema (ver sección Precauciones generales – Angioedema).

Sitio de inyección: Se ha reportado, con o sin extravasación de fenitoína IV, irritación local, inflamación, sensibilidad, necrosis y desprendimiento cutáneo. También se ha reportado

edema, decoloración y dolor distal al sitio de la inyección (descritos como “Síndrome del guante púrpura”) (Ver sección Precauciones generales - Toxicidad local [incluyendo el Síndrome del guante púrpura]).

Investigaciones: Prueba de función tiroidea anormal

Sistema dermatológico: Manifestaciones dermatológicas, algunas veces acompañadas con fiebre, han incluido erupción escarlatiforme o morbiliforme. El más común es la erupción morbiliforme (tipo sarampión); otro tipo de dermatitis son muy raras. Otras formas más serias, que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, PEAG, SSJ y NET (ver sección Precauciones generales-Reacciones cutáneas graves). Se ha notificado urticaria.

Sentidos especiales: Alteraciones de la percepción del gusto.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacciones medicamentosas

La fenitoína se une extensamente a las proteínas del plasma sérico y es susceptible al desplazamiento competitivo. La fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo (CYP) P450, CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones inhibitoras del fármaco porque está sujeta a metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones de la fenitoína circulante y aumentar el riesgo de toxicidad del fármaco.

La fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Existen muchos medicamentos que pueden incrementar o disminuir los niveles séricos, o que puedan afectar a la fenitoína. La determinación de los niveles séricos de fenitoína es de particular ayuda cuando se sospecha de posibles interacciones medicamentosas.

Las interacciones medicamentosas más comúnmente ocurridas se mencionan a continuación.

Medicamentos que pueden incrementar los niveles de fenitoína

La Tabla 1 resume los medicamentos que potencialmente pueden causar incrementos de las concentraciones de fenitoína.

TABLA 1 Medicamentos Que Pueden Incrementar los Niveles Séricos de Fenitoína	
Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase (tales como^a)
Alcohol (ingesta aguda)	
Agentes antiinflamatorios Analgésicos/	Azapropazona Fenilbutazonas Salicilatos
Anestésicos	Halotano
Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol Sulfametoxazol-trimetoprima Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivantes	Felbamato Oxcarbazepina Valproato de sodio Succinamidas Topiramato
Agentes antifúngicos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Agentes antineoplásicos	Fluorouracil Capecitabina
Benzodiazepinas/psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Metilenedato Trazodona

TABLA 1 Medicamentos Que Pueden Incrementar los Niveles Séricos de Fenitoína		
Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase (tales como^a)	
	Disulfiram	Viloxacina
Agentes bloqueadores de canales de calcio/ agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem	Nifedipino Ticlopidina
Antagonistas H2	Cimetidina	
Inhibidores de reductasa HMG-CoA	Fluvastatina	
Hormonas	Estrógenos	
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus	
Agentes hipoglucemiantes orales	Tolbutamida	
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol	
Inhibidores de recaptura de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina	Sertralina

^a No se pretende que esta lista sea exhaustiva. Deben consultarse las IPPs individuales de los medicamentos.

Medicamentos que pueden disminuir los niveles de fenitoína en plasma

La Tabla 2 resume los medicamentos que potencialmente pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

TABLA 2. Medicamentos Que Pueden Disminuir los Niveles de Fenitoína en Plasma		
Clase de medicamento	Medicamentos en cada clase (tales como^a)	
Alcohol (ingesta crónica)		
Agentes antimicrobianos	Rifampicina	Ciprofloxacino
Anticonvulsivantes	Vigabatrina	
Agentes antineoplásicos	Bleomicina Carboplatino Cisplatino	Doxorubicina Metotrexato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir	Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina	
Agentes cardiovasculares	Reserpina	
Ácido fólico	Ácido fólico	
Agentes hiperglucémicos	Diazóxido	
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan	

^a No se pretende que esta lista sea exhaustiva. Deben consultarse las IPPs individuales de los medicamentos.

El clorhidrato de melindrona contiene iones de calcio los cuales interfieren con la absorción de la fenitoína. La ingestión al mismo tiempo de fenitoína con preparaciones con calcio, incluyendo preparaciones antiácidas que contienen calcio, deben ser retiradas para prevenir problemas de absorción.

Medicamentos que pueden incrementar o disminuir los niveles de fenitoína

La Tabla 3 resume las clases de medicamentos que pueden ocasionar incrementos o descensos de las concentraciones de fenitoína.

TABLA 3 Medicamentos Que Pueden Incrementar o Disminuir los Niveles Séricos de Fenitoína		
Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase (tales como^a)	
Agentes antibacteriales	Ciprofloxacina	
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Fenobarbital,	Valproato de sodio. Ácido valproico
Agentes antineoplásicos		
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam	Fenotiazinas

^a No se pretende que esta lista sea exhaustiva. Deben consultarse las IPPs individuales de los medicamentos.

Medicamentos cuyos niveles séricos/o efectos pueden afectarse con el empleo de fenitoína

La Tabla 4 resume las clases de medicamentos cuyos niveles séricos o efectos pueden afectarse con el empleo de fenitoína.

TABLA 4 Medicamentos Cuyos Niveles Séricos y/o Efectos Pueden Afectarse con el Uso de Fenitoína		
Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase (tales como^a)	
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina	Tetraciclina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital	Valproato de sodio Ácido valproico
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol	Voriconazol
Antihelínticos	Albendazol	Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido	
Antiretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir	Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina	
Bloqueadores de canales de calcio / agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina Disopiramida Mexiletina Nicardipina	Nimodipino Nisoldipino Quinidina Verapamilo
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)	
Hiperglucemiantes	Diazóxido	
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio	Rocuronio Vecuronio
Analgésicos narcóticos	Metadona	
Agentes hipoglucemiantes orales	Clorpropamida Gliburida	Tolbutamida
Psicotrópicos y antidepresivos	Clozapina Paroxetina	Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D	
Ácido fólico	Ácido fólico	

^a No se pretende que esta lista sea exhaustiva. Deben consultarse las IPPs individuales de los medicamentos.

Aunque no existe una interacción verdadera con los antidepresivos tricíclicos, los cuales pueden precipitar ataques en pacientes susceptibles, puede ser necesario ajustar la dosis de fenitoína.

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

Fertilidad

En estudios en animales, la fenitoína no tuvo efectos directos sobre la fertilidad.

Carcinogénesis

En un estudio de carcinogenicidad en adultos y transplacentar, se administró fenitoína como parte de la dieta a 30 a 600 ppm en ratones y 240 a 2400 ppm en ratas. Los tumores hepatocelulares aumentaron en las dosis más altas en ratones y ratas. En estudios adicionales, los ratones recibieron 10 mg/kg, 25 mg/kg o 45 mg/kg y las ratas recibieron 25 mg/kg, 50 mg/kg o 100 mg/kg como parte de su dieta durante 2 años. Los tumores hepatocelulares aumentaron en los ratones que recibían 45 mg/kg. No se observaron aumentos de la incidencia de tumores en las ratas. La importancia clínica de estos tumores en los roedores es incierta.

Los estudios de toxicidad genética mostraron que fenitoína no es mutagénica en bacterias ni en células mamíferas *in vitro*. Es clastogénica *in vitro*, pero no *in vivo*.

Ver sección Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

General

Las cápsulas y la solución inyectable de fenitoína son formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma libre de ácido de fenitoína es utilizada en la suspensión de fenitoína (37.5 mg/5 mL [pediátrico] y 125 mg/5 mL) y en las tabletas de fenitoína. Debido a que hay un incremento aproximado del 8% en el contenido del medicamento en la forma libre de ácido a la sal sódica, la dosis deberá ajustarse y un monitoreo en los niveles en suero será necesario al cambiar de un producto formulado libre de ácido a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

La determinación de los niveles séricos de fenitoína puede ser necesaria para alcanzar óptimos ajustes en la dosis.

El control óptimo sin signos clínicos de toxicidad ocurre casi siempre cuando los niveles séricos se encuentran entre 10 mcg/mL y 20 mcg/mL.

La fenitoína parenteral puede ser administrada en bolo intravenoso lento o bien mediante infusión intravenosa. La infusión rápida puede estar asociada con eventos cardiovasculares adversos (ver sección Precauciones generales).

Debido a los riesgos de toxicidad cardíaca y local asociados con la fenitoína intravenosa, se debe usar fenitoína oral siempre que sea posible.

Si se administra en forma diluida, la fenitoína parenteral debe diluirse con solución salina. La fenitoína parenteral no debe ser añadida a dextrosa o soluciones que contenga dextrosa debido al potencial para precipitarse.

Debido al riesgo de toxicidad local, la fenitoína IV debe ser administrada directamente en una amplia vena periférica o central a través de un catéter de calibre grueso. Antes de la administración se debe probar la permeabilidad del catéter IV purgando el catéter con solución salina estéril. Después de cada inyección de fenitoína parenteral el mismo catéter debe ser purgado con solución salina estéril para evitar irritación venosa local debida a la alcalinidad de la solución. (ver sección Precauciones generales – Toxicidad local [incluyendo el Síndrome del guante púrpura]).

Administración en Bolo

Debe de administrarse lentamente, sin exceder de 50 mg/min en adultos, dentro de una vena grande a través de una aguja grande o catéter IV. Cada inyección de fenitoína IV debe de ser precedida por un bolo de solución salina y seguida por administración de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter IV para evitar irritación venosa debido a la alcalinidad de la solución.

Administración por Infusión

Esta debe ser diluida en 50 mL a 100 mL de solución salina normal, sin exceder una concentración final de 10 mg/ml. Debe administrarse inmediatamente después de su preparación y completada al menos 1 hora después (la mezcla no debe de ser refrigerada). Debe de utilizarse un filtro en línea (0.22-0.50 micrones). Cada inyección de fenitoína IV debe de ser precedida por la administración de un bolo de solución salina y seguida por administración de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter IV para evitar la irritación venosa debido a la alcalinidad de la solución.

En adultos, la dosis no debe de exceder de 50 mg/minuto y de 1-3 mg/kg/min en neonatos y niños o 50 mg/minuto, lo que sea más lento. Existe un margen de seguridad relativamente reducido entre la dosis tóxica y el efecto terapéutico completo(ver sección Precauciones generales).

En las ocasiones en que se necesite la administración intramuscular (IM) (como en pacientes comatosos en post operatorio), se debe administrar una dosis suficiente por vía intramuscular para mantener los niveles séricos dentro del rango terapéutico. Cuando se regresa a la dosis oral después haber utilizado la vía intramuscular, debe ajustarse la dosis oral para compensar la lenta y continua absorción intramuscular para evitar síntomas tóxicos. Para evitar acumulación medicamentosa debido a la absorción de los depósitos musculares, se recomienda que para la primera semana de haber regresado al tratamiento con fenitoína oral, la dosis debe reducirse a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis intramuscular).

Estatus epiléptico

En el adulto, la dosis intravenosa inicial es de 10 mg/kg a 15 mg/kg y debe administrarse lentamente sin exceder de 50 mg/minuto (requiriendo de aproximadamente 20 minutos en un adulto de 70 kg de peso). La dosis de inicio, debe ser seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg en forma oral o intravenosa cada 6 a 8 horas.

La absorción de fenitoína en los neonatos y niños puede ser incierta después de su administración oral. Una dosis de inicio de 15 mg/kg a 20 mg/kg de fenitoína intravenosa usualmente produce concentraciones en el suero con un rango terapéutico aceptable (10-20 mcg/ml). El medicamento debe ser administrado lentamente y no exceder de 1 a 3 mg/kg/min o 50 mg/minuto, lo que sea más lento.

En el manejo del estatus epiléptico, es recomendable efectuar medición de los niveles de fenitoína en suero para establecer posteriormente la dosis de mantenimiento, así como una vigilancia continua de la presión arterial y electrocardiograma. Debe vigilarse al paciente por la posible presencia de signos de depresión respiratoria.

Usualmente serán necesarias algunas otras medidas, como la administración concomitante de una benzodiacepina IV, tal como diazepam o un barbitúrico IV de acción corta para un rápido control de las crisis debido a la lenta administración requerida de fenitoína.

En caso de no ser controladas las crisis se deben considerar otros anticonvulsivantes, barbitúricos IV, anestesia general u otros manejos apropiados.

La administración intramuscular no debe ser utilizada en el estatus epiléptico ya que para alcanzar sus niveles pico requieren de aproximadamente 24 horas. (ver sección Precauciones Generales - General).

Neurocirugía

La dosis profiláctica es de 100 mg a 200 mg (2 mL a 4 mL) administrada de manera intramuscular, con intervalos de 4 horas, mientras dure la cirugía y continuar durante el periodo postoperatorio. Cuando sea necesaria la administración IM en pacientes con dosis previamente estables por vía oral, es necesario efectuar ajustes compensatorios en la dosis para mantener niveles séricos terapéuticos. Cuando se utiliza la administración IM, el medicamento deberá administrarse por inyección IM profunda. Es necesario que la dosis IM sea 50% mayor que la requerida por vía oral para mantener estos niveles. Cuando el paciente se reintegre a la administración oral, la dosis debe reducirse al 50% de la original por vía oral durante 1 semana, para prevenir niveles en suero excesivos, debido a la liberación sostenida a partir del tejido IM.

Si el paciente requiere más de una semana de administración de fenitoína I.M., deben evaluarse vías alternas de administración, por ejemplo a través de una sonda gástrica. Para periodos menores de 1 semana, el paciente al que se le administró vía I.M. debe recibir la mitad de la dosis original durante el mismo periodo de tiempo en el que se empleó la vía intramuscular. La medición de los niveles séricos podría ser de utilidad para evitar una caída en rangos de dosis subterapéuticos. La determinación de los niveles séricos es especialmente útil cuando se sospeche la posibilidad de interacciones.

Neuralgia del trigémino

La dosis clínicamente efectiva no se ha establecido en ensayos clínicos. En adultos, de 11 a 18 mg/kg/día, en dosis divididas, ha sido reportado 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 totales no deben exceder los 20 mcg/ml.

Arritmia cardiaca

La dosis es de 3.5 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal repetido en una ocasión si es necesario. Usualmente la dosis diaria total de 700 mg a 1,000 mg es suficiente. Si no existe una reacción benéfica a los niveles en plasma de 20 mg/mL niveles más elevados, no serán efectivos. La administración lenta de 30 mg/min a 50 mg/min es preferible.

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 Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones especiales – Edad).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La dosis letal en pacientes pediátricos es desconocida.

Se estima que la dosis letal en el adulto es de 2 g a 5 g. Los síntomas iniciales de toxicidad son: ataxia, nistagmus y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, mareo, letargia, habla incongruente, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente puede llegar a estar comatoso y con hipotensión. La muerte es debida a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen marcadas variaciones entre los sujetos con relación a los niveles séricos de fenitoína en los que se presenta toxicidad. El nistagmus o la lateropulsión usualmente aparecen con un nivel de 20 mcg/ml, la ataxia con 30 mcg/ml. Se observan letargia y disartria cuando los niveles en suero son mayores de 40 mcg/ml, pero se ha informado de pacientes con niveles tan elevados como 50 mcg/ml que no han tenido evidencia de toxicidad. Se han consumido hasta 25 veces la dosis terapéutica resultando en niveles séricos mayores a 100 mcg/mL, con recuperación completa. Se ha reportado disfunción cerebelosa irreversible y atrofia.

Tratamiento

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

Sin embargo, es recomendable la observación cuidadosa de los sistemas respiratorio y circulatorio, así como la administración de las medidas adecuadas de soporte. La hemodiálisis puede ser considerada ya que la fenitoína no se adhiere completamente a las proteínas del plasma. La exanguinotransfusión total ha sido usada en el tratamiento de intoxicación severa de pacientes pediátricos.

En caso de sobredosificación aguda debe tenerse presente la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 5 o 25 ampollitas claras etiquetadas con 250 mg en 5 mL, e instructivo anexo.

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 administre si la solución no es transparente si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

Uso único. Una vez abierta la ampollita, el producto no utilizado debe desecharse.

En embarazo deberá administrarse este medicamento bajo estricto control médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

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

o 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: 84508 SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP: 193300415D0148

Fecha de aprobación: 20 de febrero del 2020

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	20-Jun-19
PCO que revisó:	Ana Lucia Salazar Duarte
Fecha de revisión:	26- Jun-2019
Médico que revisó:	Dra. Georgina Chi Lem
Fecha de revisión:	25- Jun-2019
Referencia:	CDS 23
Motivo y descripción del cambio:	Actualización en el rubro: 7. Precauciones Generales