

# FENITOINA DENVER FARMA

## FENITOINA SÓDICA 100 mg / 2 ml

### Solución Inyectable - Vía: IV

Venta bajo receta

#### COMPOSICION

Cada ampolla de FENITOINA DENVER FARMA de 2 ml contiene:

Fenitoína sódica 100 mg

Excipientes: Propileniglicol; Alcohol etílico; Hidróxido de sodio; Agua para inyectable c.s.

Contenido alcohólico: 8 g%

#### ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: N03 AB02.

Anticonvulsivante.

#### INDICACIONES

FENITOINA DENVER FARMA está indicada para:

- Tratamiento del status epilepticus de tipo tónico-clónico.
- Crisis tónico-clónicas generalizadas (gran mal epiléptico) y crisis parciales simples (psicomotoras y del lóbulo temporal) o complejas.
- Tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía.
- Aritmias auriculares y ventriculares, especialmente cuando están causadas por intoxicación digitalicia.

#### CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propiedades farmacodinámicas

La Fenitoína es un fármaco anticonvulsivante eficaz en el tratamiento del status epilepticus tipo gran mal. El sitio primario de acción de Fenitoína parece ser la corteza motora cerebral, en donde la propagación de la actividad convulsiva es inhibida por efecto del fármaco.

La Fenitoína parece actuar estabilizando el umbral, oponiéndose a la hiper-excitabilidad causada por una excesiva estimulación o por cambios ambientales que reducen el gradiente de sodio transmembra, al promover la difusión de sodio desde las neuronas. Esta estabilización incluye la disminución de la potenciación postestática en la sinapsis, lo cual impide o previene la propagación del foco epileptógeno cortical a las zonas cerebrales adyacentes. La Fenitoína disminuye la máxima actividad cerebral responsable de la fase tónica de las convulsiones tipo gran mal epiléptico.

La Fenitoína también posee una potente acción antiarrítmica cardíaca debido a la estabilización de las células del miocardio, tal como sucede en el sistema nervioso central.

##### Propiedades Farmacocinéticas

###### Absorción:

Después de la administración intravenosa la vida media en plasma es de entre 10 a 15 horas. El control óptimo sin presentar signos clínicos de toxicidad se produce a niveles séricos de 10 a 20 µg/ml.

###### Distribución:

El volumen aparente de distribución es de 0,5 a 0,8 l/kg, de manera que la Fenitoína se distribuye en el líquido extracelular e intracelular. Pasa al líquido cefalorraquídeo en su proporción no combinada con proteínas (10%); también atraviesa la barrera placentaria para pasar al feto. Pasa también a la leche materna, pero en concentración inferior a la del plasma materno.

###### Biotransformación:

La Fenitoína se metaboliza en su mayor parte en el hígado, en los microsomas hepáticos, oxidándose a nivel de uno de los grupos fenilo para conjugarse con el ácido glucurónico.

###### Eliminación:

El fármaco libre (3%) y los metabolitos (97%) son eliminados por la bilis en el intestino, desde donde vuelven a absorberse para ser finalmente excretados por el riñón. Una pequeña porción se excreta por la saliva. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

##### Status epilepticus y crisis tónico-clónicas:

La administración intramátrica de Fenitoína sódica no debe ser empleada en el status epiléptico debido a que puede requerirse hasta 24 horas hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de la droga.

**Adultos:** Debe administrarse una dosis de carga de aproximadamente 18 mg/kg/24 horas vía intravenosa a una velocidad no superior a 50 mg/min (durará unos 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe continuarse 24 horas después con dosis de mantenimiento de 5 a 7 mg/kg/día vía intravenosa repartida en 3 ó 4 administraciones.

Cuando se use Fenitoína para el manejo del status epiléptico es aconsejable realizar determinaciones de los niveles de Fenitoína plasmática con el objeto de establecer la dosis de mantenimiento más apropiada. Otras medidas, incluyendo la administración de benzodiacepinas por vía endovenosa como diazepam, o barbitúricos de acción breve, o la anestesia general pueden ser necesarias para el rápido control de las convulsiones debido a la mayor lentitud en la administración de Fenitoína.

**Neonatos y niños pequeños:** Dosis de carga de 15 a 20 mg/kg suelen producir concentraciones plasmáticas terapéuticas (10 a 20 µg/mL). La velocidad de inyección debe ser inferior de 1 a 3 mg/kg/min, no superándose la dosis de 50 mg por minuto.

Las dosis de mantenimiento serán de 5 mg/kg/24 horas.

###### Neurocirugía

**Adultos:** Debe administrarse una dosis de carga de 15 a 18 mg/kg/24 horas, repartida en 3 dosis (1/2 dosis inicialmente, 1/4 dosis a las 8 horas y 1/4 dosis a las 16 horas); continuar con dosis de

mantenimiento de 5 a 7 mg/kg/24 horas, fraccionadas en 3 dosis (una cada 8 horas) es decir a las 24, 32, 40 horas y sucesivas.

**Neonatos y niños pequeños:** Dosis de carga 15 mg/kg/24 horas y de mantenimiento a 5 mg/kg/24 horas.

###### Aritmias:

Administrarse de 50 a 100 mg cada 10 a 15 minutos hasta que revierta la arritmia o se alcance una dosis máxima de 1000 mg. La inyección debe practicarse con las máximas precauciones, aconsejándose la monitorización continua del ECG y de la presión sanguínea. La velocidad de inyección no debe superar de 25 a 50 mg/min.

Debido a que han ocurrido reacciones adversas cardiovasculares durante y después de la infusión, se requiere un cuidadoso monitoreo cardiovascular tanto durante como luego de la administración intravenosa de FENITOINA DENVER FARMA. La disminución de la tasa de infusión o su discontinuación pueden ser necesarias. El monitoreo de los niveles plasmáticos podría ayudar a prevenir una caída a rangos subterapéuticos. Las determinaciones del nivel sérico son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones entre medicamentos.

#### Sustitución intravenosa de la terapia oral con Fenitoína:

Cuando el tratamiento con Fenitoína oral no es posible, la Fenitoína intravenosa puede sustituir la Fenitoína oral en la misma dosis diaria total. Las cápsulas de Fenitoína presentan una biodisponibilidad aproximada del 90% por vía oral. La Fenitoína es 100% biodisponible por vía IV. Por esta razón, las concentraciones plasmáticas de Fenitoína pueden aumentar ligeramente cuando Fenitoína intravenosa sustituye la terapia de Fenitoína oral. La velocidad de administración de Fenitoína intravenosa no debe ser mayor que 50 mg por minuto en adultos y de 1 a 3 mg/kg/min (ó 50 mg por minuto, lo que sea más lento) en los pacientes pediátricos. Las concentraciones séricas deben ser monitoreadas y se debe tener cuidado al cambiar la administración de la formulación conteniendo sal sódica a la de ácido libre. La Fenitoína sódica inyectable se formula con la sal sódica de la Fenitoína. Debido a que hay un incremento de aproximadamente un 8% en contenido de fármaco con la formulación ácido libre sobre la formulación sal sódica, los ajustes de la dosis y del nivel plasmático pueden ser necesarios cuando se cambia de un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con la sal sódica y viceversa.

#### Dosificación en poblaciones especiales:

**Pacientes con enfermedad renal o hepática:** Debido a un aumento de la fracción de Fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática como en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína total debe hacerse con precaución. Las concentraciones de Fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes. **Pacientes de edad avanzada:** el aclaramiento de la Fenitoína se reduce ligeramente en los pacientes de edad avanzada, con lo que una dosificación menor o menos frecuente puede ser necesaria (velocidad de administración a 25 mg por minuto o incluso hasta de 5 a 10 mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos).

**Pacientes pediátricos:** Una dosis de carga de 15 a 20 mg/kg de Fenitoína sódica por vía intravenosa producirá normalmente concentraciones plasmáticas de Fenitoína y toxicidad posterior. En pacientes que se sabe que son portadores de los alelos de función disminuida CYP2C9\*2 ó \*3, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta clínica y puede ser necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de Fenitoína. **Forma de administración:**

FENITOINA DENVER FARMA debe administrarse lentamente. En adultos, la velocidad no debe ser superior a 50 mg/min; en neonatos la velocidad no debe exceder de 1 a 3 mg/kg/min.

En pacientes geriátricos, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, se debe reducir la dosis total y la velocidad de administración a 25 mg por minuto o incluso hasta de 5 a 10 mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, debiendo entonces considerarse el tratamiento adecuado. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

#### - Ideación y comportamiento suicida:

Se ha reportado la presencia de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo con Fenitoína.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, debiendo entonces considerarse el tratamiento adecuado. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

#### - Hipersensibilidad:

Fenitoína y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a Fenitoína (ver **Contraindicaciones**). Adicionalmente deben considerarse alternativas terapéuticas con otras drogas estructuralmente similares, como carbamazepina (por ejemplo, carbamazepina), barbitúricos, succinimidas y oxazolidindionas (por ejemplo, trimetadiona) en estos mismos pacientes. Del mismo modo, si existiera una historia de reacciones de hipersensibilidad a estos fármacos estructuralmente similares en el paciente o sus familiares inmediatos, deberá considerarse el empleo de drogas alternativas a la Fenitoína.

La preparación de una inyección de Fenitoína sódica con soluciones de dextrosa o conteniendo dextrosa debe ser evitada debido a la ausencia de solubilidad y la precipitación resultante.

Para su administración por infusión Fenitoína Denver Farma debe ser diluida en solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9%), con una concentración resultante final de Fenitoína sódica no menor a 5 mg/ml. La administración debe comenzar inmediatamente después de que la solución fue preparada, y completada en 1 a 4 horas. La mezcla de infusión no debe ser refrigerada. Los productos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente previos a su administración en búsqueda de partículas o decoloración en la medida que el sachet de infusión lo permite. Si la ampolla de Fenitoína es refrigerada puede formarse un precipitado que se disuelve luego de que la misma es puesta nuevamente a temperatura ambiente.

#### CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Fenitoína, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes del producto.

Debido a sus efectos sobre la automaticidad ventricular, Fenitoína está contraindicada en los pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado y el síndrome de Adams-Stokes.

La administración intra-arterial se debe evitar debido al elevado pH de la solución inyectable.

La administración concurrente de Fenitoína y delavirdina está contraindicada debido a la pérdida potencial de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no

nucleosídos de la transcriptasa reversa.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Advertencias

No se aconseja la administración por vía intramuscular debido a que pueden transcurrir hasta 24 horas para la obtención de los máximos niveles plasmáticos, ya que la absorción por dicha vía es errática.

Una ingestión aguda de alcohol puede aumentar los niveles plasmáticos de Fenitoína mientras que una ingestión crónica de alcohol los puede disminuir.

Algunos signos clínicos pueden indicar niveles séricos elevados, como nistagmo (20 µg/mL), ataxia (30 µg/mL) y letargo (40 µg/mL). Niveles plasmáticos por sobre el intervalo terapéutico pueden no ir acompañados de clínica, por lo que es necesario determinar los niveles séricos de Fenitoína para seguir una correcta pauta posológica.

Debido al posible riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociados con la administración rápida, la velocidad de administración intravenosa de Fenitoína sódica en adultos no debe exceder de 50 mg por minuto. En pacientes pediátricos el fármaco debe administrarse a una velocidad no mayor a 1-3 mg/kg/min ó 50 mg/minuto, el que sea más lento.

La administración rápida puede producir hipotensión. En los pacientes con enfermedad cardiovascular, la administración parenteral puede resultar en una depresión de la conducción auricular y ventricular, fibrilación ventricular o disminución del gasto cardíaco. Las complicaciones serias se pueden producir con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos. En estos pacientes el fármaco debe administrarse a una velocidad no superior a 25 mg/minuto y, si es necesario, a un ritmo lento de 5 a 10 mg/minuto.

Fuera de una emergencia, la Fenitoína sódica debe ser administrada más lentamente tanto como dosis de carga como en infusión intermitente. Debido al riesgo de toxicidad cardíaca y local en el sitio de inyección con Fenitoína endovenosa, la Fenitoína debe emplearse por vía oral siempre que sea posible.

Debido a que han ocurrido efectos adversos cardiovasculares durante y después de la infusión, se requiere un cuidadoso monitoreo cardiovascular tanto durante como luego de la administración intravenosa de FENITOINA DENVER FARMA. La disminución de la tasa de infusión o su discontinuación pueden ser necesarias.

En unos estudios de casos y controles de asociación del genoma completo en pacientes taiwaneses, japoneses, malasios y tailandeses han identificado un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) en portadores de la variante de función disminuida CYP2C9\*3.

Metabolismo del CYP2C9. Fenitoína es metabolizada por la enzima CYP450 CYP2C9. Los pacientes que son portadores de las variantes de función disminuida CYP2C9\*2 ó CYP2C9\*3 (metabolizadores intermedios o lento de los sustratos del CYP2C9) pueden tener riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína y toxicidad posterior. En pacientes que se sabe que son portadores de los alelos de función disminuida CYP2C9\*2 ó \*3, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta clínica y puede ser necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de Fenitoína.

**Pacientes pediátricos:** Una dosis de carga de 15 a 20 mg/kg de Fenitoína sódica por vía intravenosa producirá normalmente concentraciones plasmáticas de Fenitoína y toxicidad posterior. En generalmente aceptado (10 a 20 µg/mL). El fármaco debe inyectarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad no superior de 1 a 3 mg/kg/min ó 50 mg por minuto, lo que sea más lento.

#### Forma de administración:

FENITOINA DENVER FARMA debe administrarse lentamente. En adultos, la velocidad no debe ser superior a 50 mg/min; en neonatos la velocidad no debe exceder de 1 a 3 mg/kg/min.

En pacientes geriátricos, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, se debe reducir la dosis total y la velocidad de administración a 25 mg por minuto o incluso hasta de 5 a 10 mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, debiendo entonces considerarse el tratamiento adecuado. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

#### - Reacciones cutáneas:

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (NET) asociadas al uso de Fenitoína. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Fenitoína debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo del SSJ o NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Fenitoína, este medicamento no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

#### - Lesión hepática:

Se han reportado con Fenitoína casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos eventos pueden ser parte del síndrome DRESS (ver **Advertencias**) o pueden ocurrir de manera aislada. Otras manifestaciones comunes incluyen ictericia, hepatomegalia, niveles séricos elevados de transaminasas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda vinculada con Fenitoína puede oscilar desde una pronta recuperación a resultados fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, Fenitoína debe ser inmediatamente discontinuada.

En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, Fenitoína debe ser inmediatamente discontinuada. El hígado es el principal sitio de biotransformación de la Fenitoína, los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o los que están gravemente enfermos pueden mostrar tempranamente signos de toxicidad.

#### - Sistema hematopoyético:

Complicaciones hematopoyéticas, algunas de ellas mortales, se han reportado ocasionalmente en asociación con la administración de Fenitoína. Estos trastornos han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitopenia, pancytopenia y con o sin supresión de la médula ósea. Algunos informes sugieren una relación entre la Fenitoína y el desarrollo de la linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo la hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque la relación causa-efecto no se ha establecido, la aparición de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar tal condición de otros tipos de patología linfática. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de manera similar al síndrome DRESS (ver **Advertencias**). En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación durante un período prolongado, debiéndose lograr el control de las crisis epilépticas con fármacos antiepilépticos alternativos.

justifica una rápida sustitución de la terapia, el fármaco alternativo no debe pertenecer a los compuestos del grupo de la hidantoína.

**- Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/hipersensibilidad multiorgánica:** Se ha informado reacción cutánea con eosinofilia o síndrome de hipersensibilidad (HSS) y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman fármacos antiepilépticos, como la Fenitoína. Algunos de estos eventos han sido mortales o potencialmente mortales. El síndrome DRESS normalmente, (aunque no exclusivamente), se presenta con fiebre, erupción cutánea y/o adenopatías, en asociación con el compromiso de otros órganos y sistemas, tales como la hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis, o miositis, asemejándose a veces a una infección viral aguda. La eosinofilia es frecuente. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, otros sistemas u órganos no citados aquí pueden estar involucrados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes a pesar de que la erupción no sea evidente. Si se presentan tales signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. La Fenitoína sódica inyectable se debe suspender si no pudiera establecerse una etiología alternativa para los signos y síntomas presentes.

#### - Toxicidad local (incluyendo el síndrome del guante púrpura):

Se ha observado irritación de los tejidos blandos e inflamación en el sitio de la inyección, con y sin extravasación, con el uso de Fenitoína vía intravenosa. El edema, descoloración y dolor distal en el sitio de la inyección (que se describe como "síndrome del guante púrpura") también se han reportado después de la inyección intravenosa periférica de Fenitoína. La irritación de los tejidos blandos puede variar desde una ligera sensibilidad a la necrosis extensa. Este síndrome puede desarrollarse aun varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los síntomas puede ser espontánea, la presencia de necrosis de la piel y/o la isquemia de las extremidades requiere intervenciones terapéuticas como fasciotomía, injertos de piel y, en casos raros, la amputación. Debido al riesgo de toxicidad local, la Fenitoína sódica inyectable intravenosa debe administrarse directamente en vena central a través de un catéter de gran calibre o eventualmente en una gran periférica si esto no fuera posible. Antes de la administración, la permeabilidad del catéter IV debe ser corroborada con la infusión de un pequeño bolo de solución salina estéril. Cada inyección parenteral de Fenitoína sódica inyectable debe ser seguida por un lavado de solución salina estéril a través del mismo catéter para evitar la irritación venosa local debido a la alcalinidad de la solución.

La administración por inyección intramuscular de Fenitoína sódica puede causar dolor, necrosis de tejidos blandos y formación de abscesos en el sitio de la inyección (ver Posología). La vía intramuscular no se recomienda para el tratamiento de un episodio epiléptico debido a la absorción lenta. Los niveles séricos de Fenitoína en el rango terapéutico no pueden ser alcanzados rápidamente por este método.

No debe administrarse en paciente bajo tratamiento con disulfiram.

#### - 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 mayores y otros resultados adversos sobre el desarrollo fetal (ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia).

#### Precauciones

##### - Reacciones cutáneas:

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (NET) asociadas al uso de Fenitoína. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Fenitoína debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo del SSJ o NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Fenitoína, este medicamento no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

#### - Lesión hepática:

Se han reportado con Fenitoína casos de hepatotoxicidad aguda. Estos eventos pueden ser parte del síndrome DRESS (ver **Advertencias**) o pueden ocurrir de manera aislada. Otras manifestaciones comunes incluyen ictericia, hepatomegalia, niveles séricos elevados de transaminasas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda vinculada con Fenitoína puede oscilar desde una pronta recuperación a resultados fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, Fenitoína debe ser inmediatamente discontinuada.

En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, Fenitoína debe ser inmediatamente discontinuada. El hígado es el principal sitio de biotransformación de la Fenitoína, los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o los que están gravemente enfermos pueden mostrar tempranamente signos de toxicidad.

#### - Sistema hematopoyético:

Complicaciones hematopoyéticas, algunas de ellas mortales, se han reportado ocasionalmente en asociación con la administración de Fenitoína. Estos trastornos han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitopenia, pancytopenia y con o sin supresión de la médula ósea. Algunos informes sugieren una relación entre la Fenitoína y el desarrollo de la linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo la hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque la relación causa-efecto no se ha establecido, la aparición de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar tal condición de otros tipos de patología linfática. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de manera similar al síndrome DRESS (ver **Advertencias**). En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación durante un período prolongado, debiéndose lograr el control de las crisis epilépticas con fármacos antiepilépticos alternativos.

#### - Otras situaciones que revisten precaución:

Los pacientes con deterioro de la función renal deben ser observados cuidadosamente a la hora de prescribir Fenitoína, ya que se puede alterar la excreción y la unión de la droga con las proteínas plasmáticas.

#### - Exacerbación de porfíria:

Debe observarse precaución con la administración de Fenitoína en pacientes con porfíria, ya que se han reportado casos aislados de exacerbación de esta enfermedad durante el tratamiento con Fenitoína.

Un pequeño porcentaje de individuos que han sido tratados con Fenitoína metabolizan el fármaco lentamente. El metabolismo lento parece deberse a la disponibilidad limitada de enzimas y a la falta de inducción, lo que puede ser determinado genéticamente.

La Fenitoína se debe utilizar con precaución en pacientes diabéticos, ya que la hiperglucemia puede ser potenciada.

Se recomienda la medición de los niveles séricos de Fenitoína cuando se la utiliza para el tratamiento del estado de mal epiléptico y para establecer la dosis de mantenimiento. El nivel terapéutico generalmente aceptado es de 10-20 mg/L, aunque algunos pacientes con los niveles séricos más bajos pueden controlar las crisis tónico-clónicas.

La Fenitoína no es eficaz para las crisis epilépticas de ausencias, por lo tanto es necesaria una terapia combinada si estuvieran presentes de manera coincidente el cuadro de Grand mal y el de las ausencias.

La Fenitoína puede interferir el metabolismo de la vitamina D, pudiendo producir osteomalacia.

Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente deberá ser administrado con precaución en personas con enfermedad hepática, antecedentes de alcoholismo, embarazadas y niños.

La administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia se debe considerar caso por caso. Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal e insuficiencia hepática.

#### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La Fenitoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y es propensa al desplazamiento competitivo con otros fármacos. La Fenitoína se metaboliza a través de las enzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2C9 y CYP2C19, y es particularmente susceptible a las interacciones inhibitorias con otros fármacos ya que su metabolismo es saturable. La inhibición del metabolismo puede producir un aumento significativo en las concentraciones circulantes de Fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad con el fármaco. La Fenitoína es un inductor potente de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. Las determinaciones del nivel sérico de Fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan las posibles interacciones con otros medicamentos.

Las interacciones que ocurren más comúnmente son las siguientes (Nota: La lista no pretende ser inclusiva o restringida). Los prospectos de medicamentos individuales deben ser consultados).

#### - Fármacos que afectan las concentraciones de Fenitoína:

• Medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de Fenitoína, incluyen: la ingesta aguda de alcohol, amiodarona, agentes antiepilépticos (felbamato, topiramato, oxcarbazepina), azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol), cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, isoniazida, fenitoiazinas, clordiazepóxido, cimetidina, diazepam, disulfiram, esterógenos, etosuximida, fluorouracilo, fluoxetina, fluvoxamina, antagonistas H2, halotano, metilfenidato, omeprazol, fenitoiazinas, salicilatos, sertralina, succinimidas, sulfamidas, ticlopidina, tolbutamida, trazodona, y warfarina.

• Los medicamentos que pueden disminuir los niveles séricos de Fenitoína son: el abuso crónico de alcohol, carbamazepina, nefinavir, reserpina, ritonavir, diazoxido, ácido fólico y sucralfato.

• Los medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína incluyen: fenobarbital, valproato de sodio y ácido valproico. Del mismo modo, el efecto de la Fenitoína sobre fenobarbital, ácido valproico y los niveles séricos de valproato sódico es impredecible. La administración concomitante de Fenitoína y valproato se ha relacionado con un aumento del riesgo de hipermanoamia relacionada con valproato. Se debe vigilar a los pacientes tratados concomitantemente con estos dos medicamentos para detectar signos y síntomas de hipermanoamia.

• La adición o la suspensión de fármacos en los pacientes bajo tratamiento con Fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de Fenitoína para alcanzar un resultado clínico óptimo.

#### - Medicamentos afectados por Fenitoína:

• Los medicamentos que no deberían ser coadministrados con Fenitoína incluyen: delavirdina.

• Los medicamentos cuya eficacia se ve afectada por la Fenitoína son: azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol), corticosteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, irinotecan, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampicina, sertralina, teniposido, teofilina, xantinas, vitamina D, ciclosporina, dacarbazine, L-dopa, mexiletina, disopiramida, estrógenos, ticagrelor, lacosamida, rivaroxaban, y warfarina.

• Se han reportado aumento y disminución de las respuestas de tiempo de protrombina y del RIN cuando la Fenitoína se administra junto con warfarina.

• La Fenitoína disminuye las concentraciones plasmáticas de ciertos antivirales para el VIH (amprenavir, efavirenz, lopinavir / ritonavir, indinavir, nefinavir, ritonavir, saquinavir) y agentes antiepilépticos (felbamato, topiramato, oxcarbazepina, quetiapina).

• La adición o suspensión de Fenitoína durante el tratamiento concomitante con estos agentes pueden requerir un ajuste de la dosis de estos últimos agentes para lograr un resultado clínico óptimo.

Puede ser necesario el ajuste de la dosis de Fenitoína en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos, haloperidol, inhibidores de la monoaminoxidasa y tioxantenos.

Se recomienda precaución cuando nifedipina o verapamilo se utilizan simultáneamente con Fenitoína. Estos son medicamentos altamente ligados a proteínas plasmáticas y por lo tanto pueden producirse cambios en las concentraciones séricas de Fenitoína libre.

La Fenitoína puede aumentar los niveles de glucosa en suero y por lo tanto puede ser necesario

ajustar la dosis de insulina o antidiabéticos orales.

No se recomienda el uso concomitante de Fenitoína y diazóxido oral, ya que puede disminuir la eficacia de la Fenitoína. El uso de Fenitoína intravenosa en pacientes tratados con dopamina puede producir hipotensión y bradicardia súbita, lo cual parece depender de la dosis. Si la terapia anticonvulsiva es necesaria durante la administración de dopamina, se debe considerar una alternativa diferente a la Fenitoína.

El uso concomitante de Fenitoína intravenosa con lidocaina o beta-bloqueantes puede producir efectos depresores cardíacos aditivos. La Fenitoína también puede aumentar el metabolismo de la lidocaina.

#### - Alimentación Enteral / interacción con preparaciones nutricionales:

Algunos reportes de la literatura indican que los pacientes que han recibido preparados de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen niveles plasmáticos de Fenitoína menores a los esperados. Por consiguiente, se sugiere que la Fenitoína no sea administrada de forma concomitante con una preparación para alimentación enteral. El monitoreo de los niveles séricos de Fenitoína con mayor frecuencia podría ser necesario en estos pacientes.

#### - Interacciones con pruebas de Laboratorio:

La Fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de T4. También puede producir valores menores que los normales para las pruebas de dexametasona o metriapona. La Fenitoína también puede causar un aumento en los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

#### Fertilidad, Embarazo y lactancia

La Fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos, a niveles considerados terapéuticos en el hombre. La Fenitoína atraviesa la placenta durante el embarazo.

La exposición prenatal a la Fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En los seres humanos, la exposición a la Fenitoína durante el embarazo se asocia con una frecuencia de malformaciones mayores de 2 a 3 veces más elevada que la de la población general, cuya frecuencia es del 2-3%. Se han informado malformaciones como hendiduras orofaciales, defectos cardíacos, defectos craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y la deficiencia del crecimiento prenatal), ya sea individualmente o como parte de un síndrome de hidantoína fetal entre niños nacidos de madres epilépticas que recibieron Fenitoína durante el embarazo. Se ha informado de trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de mujeres con epilepsia que usaron Fenitoína sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a Fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo cierto. No debe utilizarse FENITOÍNA DENVER FARMA durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera claramente los riesgos y tras una cuidadosa consideración de otras opciones alternativas de un tratamiento adecuado. La mujer debe estar completamente informada y comprender los riesgos de tomar Fenitoína durante el embarazo. En el caso de que luego de una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios no haya una opción de tratamiento alternativa adecuada y se continúa el tratamiento con Fenitoína durante el embarazo, se debe usar la dosis efectiva más baja. Si una mujer planea quedar embarazada, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpta la anticoncepción.

**REACCIONES ADVERSAS**

Los signos más notables de toxicidad son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. La hipotensión puede producirse rápidamente cuando el fármaco se administra por inyección intravenosa. La toxicidad debe minimizarse siguiendo las instrucciones correspondientes (ver Posología y Modo de administración).

#### Cardiovascular:

Se han reportado reacciones cardiotóxicas graves (depresión de la conducción auricular y ventricular, fibrilación ventricular) y muertes, con mayor frecuencia en pacientes gravemente enfermos o en ancianos (ver Advertencias).

#### Sistema Nervioso Central:

Las reacciones adversas por Fenitoína involucran usualmente a este sistema. Las más comunes que se encontraron en pacientes medicados con Fenitoína, incluyen: nistagmo, ataxia, trastornos del habla, disminución de la coordinación y confusión mental. También se han notificado casos de mareos, insomnio, nerviosismo, trastorno transitorio, contracciones motoras, parestesias y dolores de cabeza. Estos efectos secundarios están generalmente relacionados con la dosis. También se ha informado, aunque poco frecuentemente, las disinesias inducidas por Fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similar a las provocadas por las fenotiazinas y otros fármacos neurolépticos. Estos efectos podrían estar relacionados con la administración intravenosa abrupta para tratar el estado epiléptico. El efecto suele durar 24 a 48 horas después de la interrupción del fármaco.

En pacientes medicados con Fenitoína a largo plazo se ha reportado polineuropatía periférica predominanteamente sensorial.

#### Gastrointestinal:

Náuseas, vómitos y estreñimiento. Hepatitis tóxica y daño hepático.

#### Dermatológico:

La manifestación dermatológica más común es una erupción escarlatiniforme o morbiliforme similar a la producida por el sarampión. Las erupciones están a veces acompañadas de fiebre, y en general son más comunes en niños y adultos jóvenes. Otros tipos de erupciones son más raras, y las formas más graves, que pueden ser fatales, incluyen: dermatitis ampollar, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica. Si aparece una erupción cutánea la Fenitoína debe interrumpirse. Si la erupción es exfoliativa, purpúrica o ampollar, o si se sospecha de lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidémica tóxica, el tratamiento con Fenitoína no debe reanudarse. Si la erupción es leve (similar al sarampión o escarlatiniforme), la terapia se podrá reanudar una vez que la erupción ha desaparecido por completo. Sin embargo, en el caso de erupción recurrente, la reinstauración del tratamiento con Fenitoína está contraindicada.

#### Hematopoyética:

En algunas ocasiones se han reportado, en asociación con el uso de la Fenitoína, complicaciones hematopoyéticas fatales. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancytopenia, con o sin depresión de la médula ósea. Aunque se han producido macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones suelen responder al tratamiento con ácido fólico. Ha habido una serie de informes que sugieren una relación entre Fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía local o generalizada, incluyendo la hiperasia benigna de los ganglios linfáticos, linfoma, seudolinfoma y la enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido la relación a la causa y efecto, la aparición de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar tal condición a partir de otros tipos de patología de nodo linfático. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas similares a la enfermedad del suero, por ejemplo erupción, fiebre y afectación hepática. En todos los casos de linfadenopatía se debe buscar el uso de fármacos antiepilépticos alternativos y se recomienda la observación de los pacientes durante un período prolongado.

#### Lugar de inyección:

Se ha producido irritación del tejido blando e inflamación en el sitio de la inyección con y sin extravasación de Fenitoína intravenosa. La irritación de los tejidos blandos puede variar desde una ligera sensibilidad a la extensa necrosis, descamación y en raras ocasiones ha dado lugar a la amputación. La inyección subcutánea o perivascular se deben evitar debido a la naturaleza altamente alcalina de la solución.

#### Otros:

Se han notificado en pacientes en tratamiento con Fenitoína a largo plazo, casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteoporosis, fracturas. El mecanismo por el cual Fenitoína afecta el metabolismo de hueso no se ha identificado. La hiperasia gingival es común con la terapia a largo plazo. Su incidencia se puede reducir mediante el mantenimiento de una buena higiene oral, tales como el cepillado frecuente, masaje de las encías y el cuidado dental apropiado.

Puede producirse engrosamiento de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hipertricosis, enfermedad de Peyronie, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, hepatitis tóxica, daño hepático y alteraciones de inmunoglobulinas.

También se han registrado casos raros de infiltración pulmonar o fibrosis, con síntomas que incluyen fiebre, taquipnea o respiración superficial, cansancio o debilidad inusual, pérdida de apetito y peso, y malestar en el pecho.

#### Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: [www.denverfarma.com.ar](http://www.denverfarma.com.ar)
- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT respuesta 0800-333-1234

#### Sobre todo:

**Síntomas:**  
La dosis letal en adultos se considera que es de 2 a 5 gramos. La dosis letal en los niños no se conoce. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros síntomas son temblor, hiperreflexia, letargo, dificultad para hablar, náuseas y vómitos. El paciente puede llegar a estar en estado de coma y con hipotensión arterial. La muerte se debe a depresión respiratoria y circulatoria. Existen marcadas diferencias entre los individuos con respecto a los niveles plasmáticos de Fenitoína con los que puede ocurrir toxicidad. Nistagmo, en la mirada lateral, suele aparecer a los 20 µg/mL, ataxia a 30 µg/mL, disartria y letargo aparecen cuando la concentración plasmática es superior a 40 µg/mL, pero una concentración tan alta como 50 µg/mL se ha informado sin evidencia de toxicidad. Tanto como hasta 25 veces la dosis terapéutica se ha ingerido dando lugar a una concentración en suero más de 100 µg/mL con recuperación completa.

#### Tratamiento:

El tratamiento es inespecífico ya que no hay antídoto conocido. Si ha ocurrido una ingestión oral de la sobredosis poco antes de la consulta, puede recurrir al vaciado gástrico siguiendo los procedimientos y precauciones recomendados en estos casos. Si el reflejo nauseoso está ausente, la vía aérea debe ser preservada. El oxígeno y la ventilación asistida pueden ser necesarios frente a la depresión respiratoria y cardiovascular. Se puede considerar realizar una hemodiálisis tomando en cuenta que la Fenitoína no está unida por completo a las proteínas plasmáticas. La exanguinotransfusión se ha utilizado en el tratamiento de la intoxicación grave en niños. Ante la eventualidad de una sobredosisificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247  
Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

#### CONSERVACION

Conserver entre 10°C y 25°C, y en lugar seco. Mantener en su envase original para protegerlo de la luz.

#### PRESENTACION

Envase conteniendo 100 ampollas para uso exclusivo de hospitales.

#### "MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46833

**DENVER FARMA S.A.**  
Mozart S/N°. Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi -Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Diciembre 2021