

- **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, agranulocitosis, pancitopenia 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 o 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 a 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 porfiria:*

Debe observarse precaución con la administración de Fenitoína en pacientes con porfiria, 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, agentes antiépilepticos (felbamato, topiramato, oxcarbazepina), azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol), cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, isoniazida, fenotiazinas, clordiazepóxido, cimetidina, diazepam, disulfiram, estrógenos, etosuximida, flurouracilo, fluoxetina, fluvoxamina, antagonistas H2, halotano, metilfenidato, omeprazol, fenotiazinas, salicilatos, sertralina, succinimidas, sulfamidas, tiopodina, tolbutamida, trazodona, y warfarina.

• Los medicamentos que pueden disminuir los niveles de Fenitoína son: el abuso crónico de alcohol, carbamazepina, neflinavir, reserpina, ritonavir, diazóxido, 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 hiperamonemia relacionada con valproato. Se debe vigilar a los pacientes tratados concomitante-mente con estos dos medicamentos para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.

• 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, furosema, irinotecan, anticonceptivos orales, palitaxel, paroxetina, quinidina, rifampicina, sertralina, tenipósido, teofilina, xantinas, vitamina D, ciclopórina, dacarbazina, L-dopa, mexiletina, disipiramida, estrógenos, ticagrelol, 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, neflinavir, ritonavir, saquinavir) y agentes antiépilepticos (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 tiotaxeno.

Se recomienda precaución cuando nefidipina o verapamil 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 lidocaína o beta-bloqueantes puede producir efectos depresores cardíacos aditivos. La Fenitoína también puede aumentar el metabolismo de la lidocaína.

- *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 metirrona. 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 mujeres con epilepsia que usaron 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 antiépilepticos 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 continúe el tratamiento con Fenitoína, se debe usar la dosis efectiva más baja. Si una mujer planea quedarse embarazada se deben tener todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. Si una mujer queda embarazada mientras toma Fenitoína, debe ser derivada a un especialista para reevaluar el tratamiento con Fenitoína y considerar opciones de tratamiento alternativas.

Mujeres en edad fértil

FENITOÍNA DENVER FARMA no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que se considere que los beneficios potenciales superan claramente los riesgos, tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de un tratamiento adecuado. La mujer debe estar completamente informada y comprender el riesgo del daño potencial para el feto si toma Fenitoína durante el embarazo y, por lo tanto, la importancia de planificar cualquier embarazo. Se debe considerar la realización de pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Fenitoína sódica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante un mes después de suspenderlo. Debido a la inducción enzimática, la Fenitoína sódica puede provocar un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces (ver Interacciones). Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrando al paciente en la discusión al elegir el método anticonceptivo. Varios informes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivantes en mujeres con epilepsia y una mayor incidencia de defectos de nacimiento en los hijos de estas mujeres. Los datos son más extensos con respecto a la Fenitoína y el fenobarbital, pero también son fármacos anticonvulsivos prescritos con frecuencia. Los informes menos sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los fármacos anticonvulsivantes conocidos.

Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogenicidad de los fármacos en seres humanos. Los factores genéticos o la enfermedad epiléptica en sí pueden ser más importantes que la terapia con medicamentos para provocar defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres que toman medicamentos anticonvulsivantes dan a luz bebés normales. Es importante señalar que los fármacos anticonvulsivantes no deben suspenderse en pacientes a los que se les administra el fármaco para prevenir convulsiones importantes debido a la gran posibilidad de desencadenar el estado epiléptico con hipoxia y amenaza de vida. En casos individuales en los que la gravedad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la eliminación de la medicación no represente una amenaza grave para la paciente, se puede considerar la interrupción del medicamento antes y durante el embarazo, aunque no se puede afirmar con certeza que incluso las convulsiones menores no representen ningún peligro para el embrión o el feto en desarrollo.

Los anticonvulsivantes, incluida la Fenitoína, pueden producir anomalías congénitas en la descendencia de un pequeño número de pacientes epilépticos. El papel exacto de la terapia con medicamentos en estas anomalías no está claro y, en algunos estudios, también se ha demostrado que los factores genéticos son importantes. La Fenitoína sódica debe usarse durante el embarazo, especialmente al principio del embarazo, únicamente cuando a juicio del médico los beneficios potenciales superan claramente a los riesgos. Además de los informes de una mayor incidencia de malformaciones congénitas, como labio leporino/paladar hendido y malformaciones cardíacas en hijos de mujeres que recibieron Fenitoína y otros fármacos antiépilepticos, ha habido informes más recientes de síndrome de hidantoína fetal. Este consiste en la deficiencia del crecimiento prenatal, microcefalia y deficiencia mental en niños nacidos de madres que han recibido Fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadanta. Sin embargo, todas estas características están interrelacionadas y con frecuencia se asocian con un retraso del crecimiento intrauterino por otras causas. También se han notificado casos aislados de neoplasias malignas, incluido el neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron Fenitoína durante el embarazo.

En una proporción de pacientes se produce un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo, y esto puede deberse a alteraciones en la absorción o el metabolismo de la Fenitoína. La medición periódica de los niveles séricos de Fenitoína es particularmente valiosa en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada como guía para un ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente está indicada la restauración posparto de la dosis original. Se han informado defectos de coagulación neonatal dentro de las primeras 24 horas en bebés nacidos de madres epilépticas que recibieron Fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto, y puede administrarse a la madre antes del parto y al recién nacido después del nacimiento.

Uso en madres lactantes

No se recomienda la lactancia materna de mujeres que toman Fenitoína porque el fármaco parece secretarse en bajas concentraciones en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

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 cardiotoxicas 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 transitorio, contracciones motoras, parestias y dolores de cabeza. Estos efectos secundarios están generalmente relacionados con la dosis.

También se ha informado, aunque poco frecuentemente, las discinesias inducidas por Fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similar a las provocadas por las fenotiazinas y otros fármacos neurolepticos. 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 predominantemente 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 ampollosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se 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 epidérmica 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, pancitopenia, con o sin depresión de la médula ósea. Aunque se han producido macrocitos 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 hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, linfoma, seudolinfoma y la enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido la

relación de 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 antiépilepticos alternativos y se recomienda la observación de los pacientes durante un periodo 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, osteopenia, osteoporosis y fracturas. El mecanismo por el cual Fenitoína afecta el metabolismo de hueso no se ha identificado.

La hiperplasia 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*

- *llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

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 diarria. 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, diarria 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 recurrirse 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 hemodilálisis 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 sobredosificación 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

Conservar 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

Rv 11/22

Cód. 7351