

FENITOINA DENVER FARMA FENITOINA SODICA 100 mg / 2 ml Solución Inyectable Vía I.V.

Industria Argentina	Venta Bajo Receta
COMPOSICIÓN	
Cada ampolla de 2 ml contiene:	
Fenitoína sódica 100 mg	
Excipientes: Propilenglicol; Alcohol etílico; Hidróxido de sodio; Agua destilada para inyectable c.s.	
Contenido alcohólico: 8 g %	

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

Código ATC: N03 AB02.

INDICACIONES

FENITOINA DENVER FARMA está indicada para el control del estado del mal epiléptico y la prevención de las convulsiones que se producen durante o después de la neurocirugía.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La Fenitoína sódica inhibe la propagación de la actividad convulsiva en la corteza motora. Se supone que mediante la promoción de la salida de sodio de las neuronas, la Fenitoína sódica tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad causada por los cambios ambientales o la estimulación excesiva capaz de reducir el gradiente de sodio transmembrana. Esto incluye la reducción de la potenciación post tetánica de las sinapsis. La pérdida de la potenciación post-tetánica previene la descarga de focos corticales convulsivos adyacentes. La Fenitoína reduce así el exceso de actividad de los centros del tallo cerebral responsables de la fase tónica de los ataques de gran mal epiléptico.

Las hidantoínas inducen la producción de enzimas microsomales hepáticas, acelerando de este modo el metabolismo de los fármacos administrados de forma concomitante.

Propiedades Farmacocinéticas

Después de una dosis intravenosa, el comienzo de la acción se produce en 30 a 60 minutos y el efecto persiste hasta 24 horas. La Fenitoína está unida a las proteínas aproximadamente en un 90%. La unión a proteínas puede ser inferior en recién nacidos y lactantes hiperbilirrubinémicos; también puede encontrarse alterada en pacientes con hipoalbuminemia, uremia aguda o trauma, y en el embarazo. El control óptimo sin signos clínicos de toxicidad se produce más a menudo con los niveles séricos de entre 10 y 20 microgramos/ml. En la insuficiencia renal o la hipoalbuminemia, 5 a 12 microgramos / ml o incluso menos pueden tener efecto terapéutico.

La Fenitoína se metaboliza en el hígado, siendo el principal metabolito inactivo 5 - (p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (HPPH). La tasa del metabolismo se incrementa en los niños más pequeños, las mujeres embarazadas, en mujeres durante la menstruación y en pacientes con trauma agudo. La tasa de metabolismo disminuye con el avance de la edad. En un número reducido de individuos la Fenitoína es metabolizada lentamente debido a factores genéticos, lo cual puede ser causado por una disponibilidad limitada de enzimas y la falta de inducción. La vida media plasmática es normalmente de 10 a 15 horas. Debido a que la Fenitoína presenta una farmacocinética saturable o dependiente de la dosis, la vida media aparente de la Fenitoína cambia con la dosis y la concentración en suero. En concentraciones terapéuticas, el sistema de enzimas responsable de la metabolización de la Fenitoína se satura. Así, una cantidad constante de fármaco es metabolizada, y pequeños aumentos de la dosis puede causar incrementos desproporcionados en las concentraciones séricas y vida media aparente, lo que puede causar toxicidad inesperada.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Debido al posible riesgo de efectos adversos 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/minuto o 50 mg/minuto, el que sea más lento. 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 FENITOÍNA DENVER FARMA. La disminución de la tasa de

infusión o su discontinuación pueden ser necesarias.

Debido al riesgo de toxicidad local, FENITOÍNA DENVER FARMA debe inyectarse en una vena mayor periférica o central utilizando un catéter de gran calibre. Antes de la administración, debe constatarse la permeabilidad del catéter endovenoso mediante la infusión de un bolo pequeño de solución salina estéril. Asimismo, cada inyección debe ser seguida por una inyección de cloruro sódico al 0,9% a través de la misma aguja o catéter para evitar la irritación venosa local debido a la alcalinidad de la solución. 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.

El tratamiento con FENITOINA DENVER FARMA puede ser iniciado ya sea con una dosis de carga o mediante infusión intermitente:

Dosis de carga: La dosis de carga de Fenitoína sódica debe ser administrada lentamente, no excediendo la dosis de 50 mg/minuto en adultos y la dosis de 1-3 mg/kg/min (o 50 mg/minuto lo que fuera más lento) en pacientes pediátricos.

Infusión: 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 permita. 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.

Status epiléptico:

En adultos, se recomienda una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg administrada lentamente por vía intravenosa, con una velocidad de administración que no exceda de 50 mg por minuto (aproximadamente 20 minutos para un paciente de 70 kg). Esta dosis de carga debe ser seguida por una dosis de mantenimiento de 100 mg por vía oral o intravenosa cada 6 a 8 horas. En la población pediátrica, la dosis de carga es de 15 a 20 mg/kg de Fenitoína sódica intravenosa, lo cual en general produce concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico (10-20 mcg/ml). El fármaco debe ser inyectado lentamente con una velocidad que no exceda de 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto, lo que sea más lento.

Es esencial un monitoreo continuo del electrocardiograma y de la presión arterial, y el paciente debe ser observado estrechamente por la presencia de signos de depresión respiratoria.

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, pueden ser necesarias para el rápido control de las convulsiones debido a la mayor lentitud en la administración de Fenitoína. Si la administración de Fenitoína sódica no es suficiente para controlar las convulsiones, debe considerarse la administración de otros anticonvulsivantes, barbitúricos por vía endovenosa, o la anestesia general.

La administración intramuscular 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.

Dosis de carga fuera de la emergencia y dosis de mantenimiento:

Debido al riesgo de toxicidad cardíaca y local en el sitio de inyección con el uso de Fenitoína intravenosa, la Fenitoína debe utilizarse por vía oral siempre que sea posible.

En adultos, se recomienda una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg administrada lentamente por vía intravenosa. La velocidad de administración no debe exceder de 50 mg por minuto, y en pacientes pediátricos el fármaco debe administrarse a una velocidad no superior a 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto, el que sea más lento. La administración lenta es recomendable para minimizar las reacciones adversas cardiovasculares. Es esencial el monitoreo del electrocardiograma, la presión arterial y la función respiratoria. La dosis de carga debe ser seguida por dosis de mantenimiento de Fenitoína oral o intravenosa cada 6-8 horas. *Habitualmente, la Fenitoína sódica inyectable no debe administrarse por vía intramuscular debido al riesgo de la necrosis, formación de abscesos, y absorción errática.* Si se requiere la administración intramuscular, los ajustes de compensación de la dosis son necesarios para mantener los niveles plasmáticos terapéuticos. Suele ser necesaria una dosis intramuscular 50% mayor que la dosis oral para mantener esos niveles por lo cual, al volver a la vía oral, la dosis debería reducirse en un 50% de la dosis oral original durante una semana para evitar niveles plasmáticos excesivos debidos a la liberación sostenida desde los sitios de inyección intramuscular.

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 1-3 mg/kg/min (o 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 al paciente de 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.

Pacientes pediátricos: Una dosis de carga de 15-20 mg/kg de Fenitoína sódica por vía intravenosa producirá normalmente concentraciones plasmáticas de Fenitoína dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (10-20 mcg/mL). El fármaco debe inyectarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad no superior a 1-3 mg/kg/min o 50 mg por minuto, lo que sea más lento.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Fenitoína u otras hidantoínas.

Debido a sus efectos sobre la automatidad 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 nucleósidos de la transcriptasa reversa.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias

Debido al posible riesgo de efectos adversos 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/minuto o 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 conducción auricular y ventricular, fibrilación ventricular o disminución del gasto cardíaco. Las complicaciones serías 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 FENITOÍNA DENVER FARMA. La disminución de la tasa de **infusión o su discontinuación pueden ser necesarias.**

- *Ideación y comportamiento suicida:*

Se ha reportado la presencia de ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con fármacos antiépilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados y controlados con placebo, con fármacos antiépilépticos, ha mostrado un reducido aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo 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 a otras drogas estructuralmente similares, como carboxamidas (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.

- *HLA-B * 1502:*

La presencia de HLA-B*1502 puede asociarse con un mayor riesgo de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) en individuos de origen chino Han y tailandés durante el tratamiento con Fenitoína. Si se conoce que el paciente es HLA-B * 1502 positivo, el uso de Fenitoína sólo debe ser considerado cuando los beneficios de la terapia excedan claramente los potenciales riesgos. En la población caucásica y japonesa la frecuencia del alelo HLA-B * 1502 es extremadamente baja, por lo que no es posible considerar que se trate de una asociación de riesgo. No está disponible la información adecuada sobre la asociación de riesgo en otros grupos étnicos. La respuesta a la Fenitoína puede ser alterada, de manera significativa, por el uso concomitante de otros medicamentos (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

- *Los niveles séricos de Fenitoína por encima del rango óptimo, pueden producir encefalopatía o estados confusionales (psicosis, delirio) o disfunción cerebelosa raras veces irreversible.*

Frente a los primeros signos de toxicidad aguda, se recomienda determinar los niveles plasmáticos de Fenitoína. Si los niveles en plasma fueran excesivos se debe indicar la reducción inmediata de la dosis o su eventual discontinuación si los síntomas persisten.

No debe efectuarse una interrupción brusca de la Fenitoína ya que podría provocar un incremento de los ataques convulsivos y aun precipitar el estado epiléptico. Cuando sea necesario, la reducción de la dosis de Fenitoína debe hacerse de forma gradual y con el adecuado remplazo por otra terapia anticonvulsivante alternativa. En las reacciones de hipersensibilidad, en las que se 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 y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman fármacos antiépilépticos, 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, anomalidades 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, de Fenitoína intravenosa. El edema, decoloración y dolor distal en el sitio de la inyección (que se describe como "síndrome de guante púrpura") también se han reportado después 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 probado 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 estado 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.

Precauciones

- *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 a Fenitoína puede oscilar desde una pronta recuperación a resultados fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, Fenitoína debe ser inmediatamente discontinuada y no volver a administrarse. 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 los primeros 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, agranulocitosis, pancitopenia 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 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 están presentes: Grand mal y las ausencias juntas.

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.

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, clordiazepóxido, cimetidina, diazepam, disulfiram, estrógenos, etosuximida, fluorouracilo, fluoxetina, fluvoxamina, antagonistas de H2, halotano, isoniazida, el metilfenidato, omeprazol, fenotiazinas, salicilatos, sertralina, succinimidas, sulfamidas, ticlopidina, tolbutamida, trazodona y warfarina.
- Los medicamentos que pueden disminuir los niveles de Fenitoína son: el abuso crónico de alcohol, carbamazepina, neflinavir, resinirina, ritonavir 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 adición o la suspensión de fármacos en los pacientes en 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, pacilitaxel, paroxetina, quinidina, rifampicina, sertralina, tenipósido, teofilina, vitamina D 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, neflinavir, 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 monoaminooxidasa y tioxantenos Fenitoína puede interferir con la eficacia de varios medicamentos, incluyendo: corticosteroides, anticoagulantes cumarínicos, ciclosporina, dacarbazina, la vitamina D, la digoxina, disipiramida, doxiciclina, furosemida, L-dopa, mexiletina, estrógenos, anticonceptivos orales, quinidina, y xantinas.

Se recomienda precaución cuando nifedipina 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 metirapona. La Fenitoína también puede causar un aumento en los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

Embarazo y lactancia

Uso en el embarazo:

Riesgos para la madre: durante el embarazo puede ocurrir un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas debido a la alteración en la farmacocinética de Fenitoína. La medición periódica de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína puede ser útil en el tratamiento de mujeres embarazadas como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, la restauración de la dosis original después del parto será probablemente necesaria.

Riesgos para el feto: la Fenitoína atraviesa fácilmente la placenta y puede alcanzar al feto. Si se usa este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando Fenitoína, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto. La exposición prenatal a la Fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. El aumento de la frecuencia de malformaciones mayores (tales como hendiduras profacial y defectos cardíacos), anomalías menores (cuadro dismórfico facial, hipoplasia de los dedos y las uñas), anomalías del crecimiento (incluyendo microcefalia) y deficiencia mental, se han reportado entre los niños nacidos de mujeres epilépticas que tomaron Fenitoína sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Se han reportado también varios casos de enfermedades malignas, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron Fenitoína durante el embarazo. La incidencia global de malformaciones en niños de las mujeres epilépticas tratadas con fármacos antiepilépticos (Fenitoína y otros) durante el embarazo es de aproximadamente 10 %, o dos a tres veces mayor que la de la población general. Sin embargo, la contribución relativa de los antiepilépticos y otros factores asociados con la epilepsia a este mayor riesgo son inciertos y en la mayoría de los casos no ha sido posible atribuir anomalidades de desarrollo específicas para

determinados fármacos antiepilépticos.

Los pacientes deben consultar con sus médicos para sopesar los riesgos y beneficios de la Fenitoína durante el embarazo. Los efectos adversos del estado epiléptico sobre el feto, en concreto la hipoxia, hacen imprescindible el control de esta condición.

Período postparto:

Un trastorno de la coagulación, potencialmente peligroso para la vida, relacionado con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de vitamina K, puede ocurrir en recién nacidos expuestos a la Fenitoína en el útero. Esta condición inducida por fármacos se puede prevenir con la administración de vitamina K a la madre antes del parto y al recién nacido después del nacimiento.

Uso durante la lactancia:

Las concentraciones de Fenitoína en la leche materna son aproximadamente el 20 a 25% de los niveles en plasma materno. De esta manera, se desaconseja la lactancia materna en las madres tratadas con Fenitoína.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como tal, la Fenitoína en dosis adecuadas puede afectar las habilidades de conducción, de la misma manera que epilepsia en si misma. Los pacientes afectados por somnolencia no deben conducir o manejar maquinaria.

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).

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 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 discinesias 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 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 ampollar, exfoliativa o purpúricas, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica 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 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 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 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 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, 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.

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 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 mcg/ml, ataxia a 30 mcg/ml, disartria y letargo aparecen cuando la concentración plasmática es superior a 40 mcg/ml, pero una concentración tan alta como 50 mcg/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 mcg/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 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 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.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase hospitalario conteniendo 100 ampollas.

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

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46833

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi – Farmacéutico.

Rv 08/14