



EPAMIN 100 mg
(Fenitoína sódica)
Cápsulas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

EPAMIN 100 mg Cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de EPAMIN 100 mg contiene: 100 mg de fenitoína sódica

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 7.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

5. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

5.1 Indicaciones Terapéuticas

EPAMIN está indicado para el control de convulsiones tónico-clónicas y psicomotoras (grand mal y lóbulo temporal) y para prevenir y tratar convulsiones que ocurren durante o después de la neurocirugía.

EPAMIN también está indicado en el tratamiento de neuralgia del trigémino, aunque generalmente la fenitoína no representa la primera opción de tratamiento en esta indicación.

En caso de convulsiones tónico-clónicas (grand mal) y crisis de ausencia (petit mal), será necesario un tratamiento combinado.

5.2 Posología y Método de Administración

Posología

La dosis debe ser específica para cada paciente para proporcionar el máximo beneficio. En algunos casos, es posible que se necesite determinar el nivel sérico del medicamento para realizar ajustes óptimos de la dosis. Los niveles séricos clínicamente efectivos generalmente son aproximadamente 10 - 20 µg/ml. Posiblemente, con la dosis recomendada se necesitarán de 7 a 10 días para alcanzar el nivel de estado estacionario del medicamento.

El retiro súbito de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico.

En caso de ser necesaria una reducción de la dosis o la interrupción o sustitución del medicamento, se debe realizar de manera gradual. No se recomienda aplicar ajustes a la dosis (aumento o disminución) en intervalos menores de 7 a 10 días.

Los pacientes deben ser informados que deben tomar el medicamento siempre con la misma relación con las comidas, de preferencia durante las comidas.

Debido a que existe un aumento de aproximadamente 8% en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre en comparación con las sales de sodio, es posible que se necesiten ajustes de dosis y el monitoreo del nivel sérico al cambiar de un producto formulado con el ácido libre a un producto formulado con la sal de sodio y viceversa.

Los aumentos de dosis deben realizarse en incrementos de 50 mg o menos cuando los niveles séricos se encuentran dentro de la ventana terapéutica. El criterio para el aumento o disminución de la dosis se basa en la observación clínica (máximo control de las convulsiones) junto con una titulación individualizada de la dosis diaria (niveles séricos de estado estacionario).

Cuando se necesita reemplazar por otro anticonvulsivo, el retiro del tratamiento con EPAMIN debe realizarse disminuyendo progresivamente la dosis, durante 2 semanas como mínimo. La introducción del anticonvulsivo nuevo debe realizarse durante este período y en dosis progresivas. El reemplazo del anticonvulsivo, de EPAMIN a otro o viceversa, se puede realizar con el siguiente esquema general: disminuir la dosis del anticonvulsivo actual en un tercio y añadir el anticonvulsivo nuevo en un tercio de la dosis esperada durante la primera semana; luego, en la segunda semana se repite la operación con la mitad de la dosis restante; finalmente, en la tercera semana se abandona completamente el anticonvulsivo anterior y se reemplaza con la dosis esperada del nuevo. Durante el período de reemplazo, se requiere un estricto control del paciente, especialmente en la tercera semana, cuando se podría necesitar un ajuste de la dosis del nuevo anticonvulsivo. El monitoreo estricto es absolutamente necesario para evitar estados epilépticos producidos por niveles plasmáticos demasiado bajos.

Cuando se requiere asociar EPAMIN con otro anticonvulsivo (por ejemplo, fenobarbital) o viceversa, los niveles plasmáticos deben determinarse de forma separada para cada uno de los anticonvulsivos; la asociación se puede realizar sustituyendo cantidades equivalentes cuando la dosis diaria total de ambos productos utilizados de forma separada ofrece los mismos niveles séricos de tratamiento, por ejemplo, en adultos de 10 a 20 µg/ml de fenitoína (y, por ejemplo, de 10 a 30 µg/ml de fenobarbital).

Adultos

La dosis efectiva generalmente admitida en adultos es entre 2 y 6 mg/kg.

Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con una cápsula de EPAMIN 100 mg, tres veces al día. Posteriormente, la dosis se ajusta a los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria será de una cápsula tres a cuatro veces al día. Se puede realizar un aumento a dos cápsulas tres veces al día, si fuese necesario.

Para los adultos que necesiten alcanzar rápidamente los niveles de estado estacionario, se puede administrar una dosis de carga. Esta dosis debe reservarse para pacientes hospitalizados cuyos niveles séricos de fenitoína pueden controlarse estrictamente. Los pacientes con antecedentes de afecciones renales o hepáticas no deben recibir dosis de carga por vía oral.

La dosis de carga inicial es 1 g de fenitoína, dividida en 3 tomas (400 mg, 300 mg y 300 mg) administrada a intervalos de 2 horas. Después de 24 horas de la dosis de carga se debe administrar la dosis de mantenimiento normal, con determinaciones frecuentes de los niveles en sangre.

Ancianos

En personas ancianas, la dosis debe adaptarse individualmente considerando la posible disminución en la función hepática y/o renal.

Población Pediátrica

Inicialmente, 5 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas de forma igual con dosis posterior individualizada a un máximo de 300 mg diarios.

Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es generalmente de 4 a 8 mg/kg.

Es posible que los niños mayores de 6 años necesiten la dosis mínima de adulto (300 mg/día). Si la dosis diaria no se puede dividir equitativamente, entonces la dosis más alta debe administrarse a la hora de acostarse.

Deterioro Hepático

La fenitoína no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 7.1, u otras hidantoínas.

También representan contraindicaciones las patologías cardíacas graves, como descompensación cardíaca, bradicardia grave y trastornos de la conducción auriculoventricular. La fenitoína no es efectiva en crisis de ausencia (petit mal).

5.4 Advertencias y Precauciones Especiales para la Administración

Advertencias Generales

La fenitoína no es efectiva para crisis de ausencia (petit mal). La fenitoína puede precipitar o agravar la crisis de ausencia y las convulsiones mioclónicas. Si existen convulsiones tónico-clónicas (grand mal) y crisis de ausencia (petit mal), se necesita un tratamiento con medicamentos combinados.

No se debe interrumpir el uso de fenitoína de forma abrupta, debido al riesgo del aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluyendo el estado epiléptico. Cuando, por evaluación médica, surge la necesidad de reducir la dosis, discontinuar o sustituir el medicamento por un anticonvulsivo alternativo, debe realizarse de forma paulatina. Sin embargo, en caso de reacción alérgica o de hipersensibilidad, es posible que se necesite realizar una sustitución rápida del tratamiento alternativo. En este caso, el tratamiento alternativo debe ser con un medicamento anticonvulsivo que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha detectado que un pequeño porcentaje de individuos que han recibido tratamiento con fenitoína metaboliza el medicamento lentamente. El metabolismo lento puede deberse a la limitada disponibilidad de enzimas y a la falta de inducción, lo que parece estar determinado genéticamente.

También se debe advertir a los pacientes acerca del uso de otros fármacos o del consumo de bebidas alcohólicas sin antes consultar a su médico. La ingesta aguda de alcohol puede aumentar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico de alcohol puede disminuir los niveles séricos.

La fenitoína puede alterar las pruebas de laboratorio, como la disminución de niveles séricos de yodo unido a proteínas (PBI), niveles más bajos de lo normal en exámenes de dexametasona o de metirapona.

Sistema Nervioso Central

Los niveles séricos de fenitoína sostenidos durante un largo tiempo por sobre el rango óptimo pueden producir estados confusionales conocidos como “delirio”, “psicosis” o “encefalopatía” o menos frecuentemente, disfunción cerebelar irreversible. Por lo mismo, ante los primeros signos de toxicidad aguda, se recomienda la determinación de los niveles séricos del medicamento. Se indica la reducción de la dosis de tratamiento con fenitoína si los niveles séricos son excesivos; si los síntomas persisten, se recomienda suspender el tratamiento con fenitoína.

Sistema Hematopoyético

Se han presentado algunos informes que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluyendo hiperplasia de ganglios linfáticos benigna, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación de causa/efecto, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar esa afección de otros tipos de patología de los ganglios linfáticos. La afectación de los ganglios linfáticos puede presentarse con o sin los síntomas y signos de la enfermedad del suero, por ejemplo, fiebre, erupciones y afectación del hígado. En todos los casos de linfadenopatía, se recomienda la observación de seguimiento por un período prolongado y se deben realizar todos los esfuerzos para lograr el control de las convulsiones usando fármacos anticonvulsivos alternativos.

Aunque se ha informado la ocurrencia de macrocitosis y anemia megaloblástica, estas afecciones generalmente responden al tratamiento con ácido fólico. Si se agrega ácido fólico al tratamiento de fenitoína, es posible que ocurra una disminución del control de las convulsiones.

Sistema Hepático/Inmunológico

El hígado es el principal lugar de transformación biológica de la fenitoína. Los pacientes con deterioro de la función hepática o uremia, los pacientes de edad avanzada, los recién nacidos, mujeres embarazadas o aquellos que estén gravemente enfermos podrían mostrar signos tempranos de toxicidad.

Se ha informado hepatitis tóxica y daño hepático que puede, en casos excepcionales, ser fatal.

Con el uso de fenitoína se han informado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos poco frecuentes de falla hepática aguda. Estos incidentes se han asociado con un síndrome de hipersensibilidad caracterizado por fiebre, erupciones en la piel y linfadenopatía y generalmente ocurren dentro de los primeros 2 meses de tratamiento.

Otras manifestaciones comunes incluyen artralgia, erupciones, ictericia, hepatomegalia, niveles séricos elevados de transaminasa, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por fenitoína varía de una rápida recuperación a desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, el uso de fenitoína debe interrumpirse inmediatamente y no volver a administrarse.

Diversos informes de casos individuales han sugerido que puede existir una incidencia mayor, aunque de todas formas poco frecuente, de reacciones de hipersensibilidad, lo que incluye erupciones en la piel y hepatotoxicidad, en pacientes de raza negra.

Sistema Integumentario

Se debe discontinuar el uso de fenitoína si aparecen erupciones en la piel. Si la erupción es exfoliativa, purpúrica o bullosa o si se sospecha la presencia de lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, no se debe volver a administrar este medicamento y se debe considerar la introducción de un tratamiento alternativo. Si la erupción es de un tipo más leve (similar al sarampión o a la escarlatina), el tratamiento puede reanudarse después de que la erupción ha desaparecido por completo. Si la erupción vuelve a aparecer al reanudar el tratamiento, la medicación posterior con fenitoína estaría contraindicada.

Los informes bibliográficos sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y reducción gradual de corticosteroides puede estar asociada con el desarrollo de eritema exudativo multiforme y/o el síndrome de Stevens-Johnson y/o necrólisis epidérmica tóxica.

Sistema Metabólico

En vista de informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de la porfiria, se debe tener precaución al administrar este medicamento a pacientes que tengan esta enfermedad.

EPAMIN no está indicado para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se ha informado hiperglicemia, como resultado de los efectos inhibitorios del medicamento sobre la liberación de insulina. La fenitoína también puede elevar los niveles séricos de glucosa en pacientes diabéticos.

Sistema Musculoesquelético

Se ha asociado la osteomalacia con el tratamiento con fenitoína y se considera que se debe a la interferencia de la fenitoína con el metabolismo de la Vitamina D.

Información para el Paciente

Se debe advertir a los pacientes que toman fenitoína acerca de la importancia de respetar estrictamente la pauta posológica prescrita y de informar a su médico acerca de cualquier condición clínica que impida tomar el medicamento de forma oral como se ha recetado, por ejemplo, cirugías, etc.

También se debe advertir a los pacientes que no tomen otros fármacos ni consuman bebidas alcohólicas sin antes consultar a su médico.

Se debe indicar a los pacientes que llamen a su médico si se presentan erupciones cutáneas, fiebre, dolor de garganta, úlceras bucales, hematomas o sangrado. Se debe discontinuar el uso de fenitoína si aparecen erupciones cutáneas o leucopenia.

Se debe poner énfasis en la importancia de una buena higiene dental para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

La fenitoína interactúa de forma perjudicial con los anticonceptivos orales. Por lo tanto, durante el tratamiento debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, efectivo y seguro.

No se deben utilizar preparaciones herbales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) mientras se administre fenitoína debido al riesgo de disminución de la concentración plasmática y a la reducción de los efectos clínicos de la fenitoína (ver sección 5.5 Interacciones).

Lactosa

Las cápsulas contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa y deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de la glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Suicidio

En pacientes tratados con agentes antiepilépticos, en diversas indicaciones se han informado pensamientos y comportamientos suicidas. Un meta-análisis de ensayos controlados por placebo aleatorizados de fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo es desconocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo mayor para la fenitoína.

Por lo tanto, se debe vigilar la aparición de signos de pensamientos y comportamientos suicidas en los pacientes y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe advertir a los pacientes (y a las personas que cuidan de los pacientes) que deben buscar asistencia médica ante la aparición de signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

5.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hay muchos fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles de fenitoína sérica o a los cuales la fenitoína puede afectar. Las determinaciones de las concentraciones séricas de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones farmacológicas.

Las interacciones farmacológicas más frecuentes se enumeran a continuación: las listas de ingredientes activos no son exhaustivas, ya que las interacciones mencionadas a menudo son válidas para la clase completa.

Estudios Específicos: Efectos de Otros Productos Farmacéuticos sobre la Fenitoína

1. Los fármacos que aumentan los niveles séricos de fenitoína incluyen la ingesta aguda de alcohol, dicumarol, disulfiram, metilfenidato, omeprazol, ticlopidina y viloxazina. También se incluyen las siguientes clases de medicamentos.

Clases de medicamentos	Medicamentos en cada clase (como ejemplo)
agentes analgésicos / antiinflamatorios	azapropazona fenilbutazona salicilatos
anestésicos	halotano
agentes antibacterianos	cloramfenicol eritromicina isoniazida sulfonamidas
anticonvulsivos	felbamato
succinimidas	etosuximida
agentes antimicóticos	anfotericina B fluconazol ketoconazol miconazol itraconazol
benzodiacepinas / agentes psicotrópicos	diazepam trazodona
bloqueadores de canales de calcio/agentes cardiovasculares	amiodarona diltiazem nifedipino
antagonistas H ₂	cimetidina
hormonas	estrógenos
inhibidores de la bomba de protones	omeprazol
agentes hipoglucemiantes orales	tolbutamida
inhibidores de la recaptación de serotonina	fluoxetina fluvoxamina sertralina

Debido a que las succinimidas (etosuximida) pueden interactuar con fármacos antiepilépticos administrados concomitantemente, es posible que se necesiten determinaciones periódicas del nivel sérico de estos fármacos (es decir, la etosuximida puede elevar los niveles séricos de fenitoína).

Se han informado aumentos poco comunes de los niveles séricos de fenitoína durante la administración concomitante de fenitoína y clorfeniramina.

2. Los fármacos que disminuyen los niveles séricos de fenitoína incluyen:

Clases de medicamentos	Medicamentos en cada clase (como ejemplo)
alcohol (abuso crónico)	
agentes antibacterianos	rifampicina
anticonvulsivos	vigabatrina
agentes antiulcerosos	sucralfato
broncodilatadores	teofilina
agentes cardiovasculares	reserpina
agentes hiperglucemiantes	diazóxido

El clorhidrato de molindona contiene iones de calcio que interfieren con la absorción de fenitoína. Los momentos de ingestión de la fenitoína y de las preparaciones de calcio, incluyendo preparaciones de antiácidos que contengan calcio, deben escalonarse de modo de evitar problemas de absorción.

Los niveles séricos de fenitoína se pueden reducir por el uso concomitante de preparaciones herbales que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Esto se debe a la inducción de enzimas metabolizantes del medicamento por parte de la hierba de San Juan. Por lo tanto, las preparaciones herbales que contengan la hierba de San Juan no deben combinarse con fenitoína. El efecto inductor puede persistir por al menos dos semanas luego de abandonar el tratamiento con la hierba de San Juan. Si un paciente ya está tomando esta hierba, se deben revisar los niveles de anticonvulsivos e interrumpir el uso de la hierba de San Juan. Los niveles de anticonvulsivos pueden aumentar al interrumpir el uso de la hierba de San Juan. Es posible que se necesite ajustar la dosis de anticonvulsivos.

Un estudio de interacción farmacocinética entre nelfinavir y fenitoína, ambos administrados por vía oral, demostró que nelfinavir reduce los valores de AUC de fenitoína (total) y fenitoína libre en un 29% y 28% respectivamente. Por lo tanto, la concentración de fenitoína debe ser monitoreado durante la administración concomitante con nelfinavir, como nelfinavir puede reducir la concentración plasmática de fenitoína.

3. Los fármacos que aumentan o disminuyen los niveles séricos de fenitoína incluyen los siguientes:

Clases de medicamentos	Medicamentos en cada clase (como ejemplo)
agentes antibacterianos	ciprofloxacino
anticonvulsivos	carbamazepina, fenobarbital valproato sódico ácido valproico
agentes antineoplásicos	
benzodiazepinas fenotiazinas agentes psicotrópicos	clordiazepóxido diazepam

De forma similar, el efecto de la fenitoína sobre los niveles séricos de carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico es impredecible.

4. Aunque no es realmente una interacción medicamentosa, los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar convulsiones en pacientes susceptibles y es posible que sea necesario ajustar la dosis de fenitoína.

Estudios Específicos: Efectos de la Fenitoína en otros Medicamentos

Los medicamentos cuyos niveles sanguíneos y/o efectos pueden ser alterados por la fenitoína incluyen los corticosteroides, anticoagulantes de cumarina, ciclosporina, diazóxido, furosemida, lamotrigina, teofilina y vitamina D.

También se incluyen las siguientes clases de medicamentos:

Clases de medicamentos	Medicamentos en cada clase (como ejemplo)
agentes antibacterianos	doxiciclina praziquantel rifampina tetraciclina

agentes antimicóticos	azoles
agentes antineoplásicos	tenipósido
bloqueadores de canales de calcio/agentes cardiovasculares	digitoxina nicardipina nimodipina quinidina verapamilo
agentes antiarrítmicos clase B	lidocaína mexiletina
hormonas	estrógenos anticonceptivos orales
hormonas tiroideas	levotiroxina
agentes bloqueadores neuromusculares	alcuronio pancuronio vecuronio
analgésicos opiáceos	metadona
agentes hipoglucemiantes orales	clorpropamida gliburida tolbutamida
agentes psicotrópicos / antidepresivos	clozapina paroxetina sertralina

Anticonceptivos orales: la fenitoína interactúa negativamente con los anticonceptivos orales. Por lo tanto, durante el tratamiento debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, efectivo y seguro. La fenitoína aumenta el metabolismo hepático del levonorgestrel, por lo tanto, reduce los niveles plasmáticos del anticonceptivo.

Hormonas tiroideas: la fenitoína aumenta los efectos de las hormonas tiroideas al interactuar con la TBG (globulina fijadora de tiroxina).

Agentes antiarrítmicos: la fenitoína disminuye los efectos de los agentes antiarrítmicos mediante la inducción enzimática.

Acetazolamida: la fenitoína puede producir osteomalacia cuando se coadministra por un largo plazo con acetazolamida.

Primidona: la coadministración de fenitoína con primidona puede producir una mayor conversión de primidona a fenobarbital y provocar concentraciones séricas elevadas de fenobarbital.

Saquinavir: la coadministración de fenitoína con saquinavir puede producir la disminución en las concentraciones séricas de saquinavir debido a la inducción de la fenitoína en la isoenzima del citocromo P450 (CYP3A4). La efectividad de saquinavir probablemente se verá reducida en pacientes que reciben tratamiento con fenitoína-saquinavir debido a la menor biodisponibilidad de saquinavir. Es posible que se necesiten ajustes en la dosis de saquinavir para mantener la efectividad antiviral.

Topiramato: estudios farmacocinéticos controlados en algunos pacientes con epilepsia han mostrado un aumento del 25% en la concentración de fenitoína cuando se agregó topiramato, principalmente en pacientes que tomaban fenitoína dos veces al día. Sin embargo, cuando el topiramato se administraba solo, su concentración disminuyó en un 48% cuando se agregó fenitoína. La depuración aumentada del topiramato se debe principalmente a la inducción enzimática inducida por la fenitoína. Se debe monitorear a los pacientes para control de convulsiones y ante la aparición de efectos adversos excesivos en caso de coadministración de fenitoína y topiramato.

Interacciones con Preparados Nutricionales

La bibliografía indica que los pacientes que han recibido suplementos nutricionales y/o preparados de alimentación enteral tienen niveles plasmáticos de fenitoína menores a los esperados. Por lo tanto, se sugiere no administrar fenitoína de forma concomitante con un preparado de alimentación enteral. Para estos pacientes, es posible que se necesite un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

Interacciones con Exámenes de Laboratorio

La fenitoína puede producir niveles séricos menores de yodo unido a proteínas (PBI). También puede producir valores menores a los normales para exámenes de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede producir niveles séricos aumentados de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar las pruebas metabólicas de calcio en sangre y de azúcar en sangre.

5.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

Informes sugieren una mayor incidencia de defectos de nacimiento en recién nacidos de madres epilépticas y, aunque la enfermedad en sí, tanto de la madre como del padre, puede ser parcialmente la causa, esta incidencia se ha observado como mayor en madres epilépticas tratadas con un anticonvulsivo durante el embarazo en comparación con las no tratadas. Es importante destacar que la administración de medicamentos anticonvulsivos no debe interrumpirse en pacientes a quienes se les administra para evitar convulsiones mayores debido a la alta posibilidad de producir estado epiléptico. En casos individuales, en los que la gravedad y frecuencia del trastorno convulsivo es tal que la interrupción del uso del medicamento no supone una amenaza grave para el paciente, la interrupción del uso del medicamento puede considerarse antes de y durante el embarazo aunque no se puede indicar con confianza que incluso convulsiones menores no suponen un riesgo para el embrión en desarrollo o el feto.

Además de los informes que indican una mayor incidencia de malformaciones congénitas como labio leporino y paladar hendido y malformaciones cardíacas en niños nacidos de madres que recibieron fenitoína y otros medicamentos anticonvulsivos, ha habido informes de Síndrome hidantoinico fetal. Esto consiste en deficiencia de crecimiento prenatal, microcefalia y deficiencia mental en niños nacidos de madres que han recibido fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadiona. Sin embargo, estas situaciones están interrelacionadas y frecuentemente se asocian con el retardo del crecimiento intrauterino por otras causas.

Ha habido informes aislados de tumores malignos, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo. En casos poco frecuentes, se ha establecido la ocurrencia de trastornos del metabolismo del calcio y fósforo con problemas de mineralización de los huesos en niños nacidos de madres tratadas con fenitoína.

En una alta proporción de pacientes ocurre un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el embarazo debido a la absorción o metabolismo anormal de fenitoína durante este período. Las mediciones periódicas de los niveles de fenitoína sérica son especialmente importantes en la administración de una paciente epiléptica embarazada como una guía para un ajuste adecuado de la dosis. Sin embargo, probablemente se indicará el restablecimiento de la dosis original después del parto.

Se han informado defectos de coagulación neonatal dentro de las primeras 24 horas en bebés nacidos de madres que reciben fenobarbital y/o fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto y se ha recomendado su administración a la madre antes del parto y al recién nacido después del nacimiento.

Lactancia

No se recomienda el amamantamiento de lactantes para mujeres que toman EPAMIN debido a que, al parecer, la fenitoína se secreta en concentraciones bajas en la leche humana.

5.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Se deben evaluar cuidadosamente las precauciones especiales para pacientes epilépticos que conducen vehículos y utilizan máquinas para las que se requiere de reflejos precisos.

Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan vehículos ni operen maquinaria especialmente peligrosa hasta que se sepa que el medicamento no afecta su capacidad para involucrarse en estas actividades.

5.8 Reacciones Adversas

Las reacciones adversas informadas se presentan en la siguiente tabla por sistema y por frecuencia. En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$).

Sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático</i>	Raro	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, eosinofilia, pancitopenia, macrocitosis, anemia megaloblástica, linfadenopatía incluyendo hiperplasia linfoide benigna, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	Raro	Reacción anafiláctica; anafilaxia, periarteritis nodosa
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Común	Nerviosismo pasajero
	Raro	Confusión mental, insomnio
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy común	Mareos, nistagmo, parestesia
	Común	Ataxia, disminución de la coordinación, dolor de cabeza, somnolencia
	Raro	Discinesias, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a aquellos inducidos por la fenotiazina y otros neurolépticos, neuropatía periférica, dificultad del habla, disgeusia
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Común	Náuseas, vómitos
	Raro	Estreñimiento, hiperplasia gingival
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Raro	Hepatitis tóxica, daño hepático, aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (gamma GT)
<i>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</i>	Raro	Manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas por fiebre, como erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. Una erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más común; los otros tipos de dermatitis se presentan menos frecuentemente. Otras formas más serias pueden ser fatales: dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson. También se han informado pigmentaciones marrones en la cara y cuello y lupus eritematoso sistémico.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Común	Espasmos motores
	Raro	Engrosamiento de rasgos faciales, lupus eritematoso

<i>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</i>	Raro	Enfermedad de La Peyronie
<i>Investigaciones</i>	Raro	Anormalidades de la inmunoglobulina

Efectos Relacionados con la Dosis

Trastornos del sistema nervioso: Los efectos no deseados más frecuentes que ocurren durante un tratamiento con fenitoína involucran a este sistema. También puede ocurrir epilepsia paradójica (principalmente en casos de sobredosis). Una reducción de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento, que produzca la disminución de la concentración plasmática a un nivel óptimo, puede remediar estos efectos.

Efectos No Relacionados con la Dosis

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: Se debe discontinuar el tratamiento con fenitoína si aparecen erupciones cutáneas. Si la erupción es exfoliativa, purpúrica o bullosa o si se sospecha lupus eritematoso o síndrome de Stevens-Johnson, no se debe reanudar el tratamiento. Si la erupción es de un tipo más leve (similar al sarampión o a la escarlatina), el tratamiento puede reanudarse después de que la erupción ha desaparecido por completo. Si la erupción vuelve a aparecer, la medicación posterior con fenitoína estaría contraindicada. Es posible que se produzca engrosamiento de los rasgos faciales, como engrosamiento de los labios, hiperplasia gingival o hipertrichosis.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: ocasionalmente se han informado complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína. Aunque se ha informado la ocurrencia de macrocitosis y anemia megaloblástica, estas afecciones generalmente responden al tratamiento con ácido fólico. Pueden ocurrir trastornos de la coagulación de la sangre en relación con interferencias con el metabolismo de la vitamina K.

Trastornos metabólicos y de nutrición: se ha informado hiperglucemia producida por el efecto inhibitor del medicamento sobre la secreción de la insulina.

Trastornos endocrinos: puede aparecer ginecomastia e hiperprolactinemia, porfiria (consulte la sección 5.4), alteración del metabolismo de la vitamina D, lo que produce, entre otros, osteomalacia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miastenia gravis.

Trastornos oculares: alteración visual

Trastornos renales y urinarios: orina de color anormal, nefritis intersticial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis intersticial.

Es posible que se necesite una rápida sustitución del tratamiento alternativo en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad.

En este caso, el tratamiento alternativo no debe ser un producto que pertenezca a la clase de las hidantoínas.

Los niveles séricos de fenitoína sostenidos por encima del rango normal pueden producir estados confusionales conocidos como “delirios”, “psicosis” o “encefalopatía” o, menos comúnmente, disfunción cerebelar irreversible.

Por lo mismo, ante los primeros signos de toxicidad aguda, se recomienda la determinación de los niveles séricos del medicamento. La reducción de la dosis se indica si los niveles séricos son excesivos; si los síntomas persisten, se recomienda abandonar el tratamiento.

Población pediátrica

En general, el perfil de eventos adversos de la fenitoína es similar entre los niños y los adultos. La hiperplasia gingival se produce con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos y en los pacientes con mala higiene oral.

Información de reacciones adversas sospechosas

Informar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización de comercialización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales médicos que informen cualquier reacción adversa sospechosa de acuerdo con los requisitos locales de su país.

5.9 Sobredosis

La dosis letal en niños es desconocida. Se estima que la dosis letal en adultos es de 2 g o más. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, letargia, trastornos del habla, náuseas y vómitos. El paciente puede caer en un estado comatoso e hipotensivo. La muerte ocurre debido a depresión respiratoria y circulatoria. Existen diferencias marcadas entre los individuos con respecto a los niveles séricos de fenitoína en los que puede ocurrir la toxicidad.

El nistagmo en mirada horizontal generalmente aparece a los 20 µg/ml, y la ataxia a los 30 µg/ml; la disartria y letargia aparecen cuando la concentración sérica es >40 µg/ml, pero se ha informado una concentración tan alta como 50 µg/ml sin que aparezca evidencia de toxicidad.

Se han llegado a tomar 25 veces la dosis terapéutica que han producido concentraciones séricas de 100 µg/ml, con recuperación total.

El tratamiento de posibles sobredosis no es específico ya que no existe un antídoto conocido. En caso de sobredosis graves, se requiere hospitalización. En sobredosis recientes, se debe realizar vaciado gástrico, seguido de la administración de carbón activado.

Se debe observar cuidadosamente la adecuación de los sistemas respiratorio y circulatorio y se deben utilizar las medidas de apoyo adecuadas. Se puede considerar la hemodiálisis ya que la fenitoína no está completamente unida a las proteínas del plasma. Se ha utilizado exanguinotransfusión total en el tratamiento de intoxicaciones graves en niños.

En sobredosis agudas, se debe tener en cuenta la posibilidad de que otros depresores del SNC estén presentes, incluyendo el alcohol.

Sin embargo, un tratamiento anticonvulsivo sigue siendo necesario después de que desaparecen los síntomas de la sobredosis; el retiro abrupto y total del tratamiento antiepiléptico puede provocar un estado epiléptico.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos derivados de la hidantoína, código ATC: N03A B02.

La Fenitoína, el principio activo de EPAMIN, es una sustancia anticonvulsiva no hipnótica. Su estructura química se relaciona con los barbitúricos.

El principal lugar de acción parece ser la corteza motora donde se inhibe la difusión de la actividad convulsiva.

Posiblemente mediante la promoción del flujo de sodio desde las neuronas, la fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad provocada por la estimulación excesiva o los cambios ambientales capaces de reducir el gradiente del sodio en la membrana. Esto incluye la reducción de la potenciación post-tetánica en las sinapsis. La pérdida de la potenciación post-tetánica evita que los focos epilépticos corticales detonen áreas corticales adyacentes.

La fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tronco encefálico responsables de la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas (grand mal).

6.2 Propiedades Farmacocinéticas

La forma de ácidos libres de EPAMIN contiene aproximadamente 8% más fenitoína que la forma de sodio.

Sin embargo, debido a que las sales de sodio se transforman rápidamente en forma de ácidos libres en el flujo gástrico, los parámetros cinéticos (nivel de absorción, porcentaje de reabsorción gastrointestinal) permanecen iguales para las dos formas galénicas (cápsulas y suspensión oral).

Absorción

El principal lugar de absorción de la fenitoína se ubica a nivel intestinal, debido a su baja solubilidad en el fluido gástrico.

La vida media plasmática de la fenitoína en el humano después de la administración oral dura en promedio 22 horas con un rango de 7 a 42 horas. Los niveles de estado estacionario del medicamento de tratamiento se alcanzan como mínimo en 7 a 10 días después de comenzar el tratamiento con las dosis recomendadas para adultos y niños.

Distribución

La fenitoína está unida entre un 88% y 90% a las proteínas plasmáticas; este porcentaje disminuye alrededor de 74% en caso de uremia; esto parece poder atribuirse a una afinidad de unión menor para las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

La fenitoína se metaboliza principalmente en el hígado y se convierte en metabolitos inactivos, el principal de los cuales es el derivado parahidroxifenilo.

Eliminación

Menos del 5% del producto se excreta sin modificaciones en la orina. La mayor parte del medicamento se excreta en la bilis como metabolitos inactivos, los que luego son reabsorbidos desde el tracto intestinal y excretados en la orina.

La excreción urinaria de la fenitoína y sus metabolitos ocurre parcialmente con el filtrado glomerular pero más importante mediante la secreción tubular.

Debido a que la fenitoína es hidroxilada en el hígado mediante un sistema de enzimas, el que es saturable, bajos aumentos de la dosis pueden producir aumentos muy sustanciales en los niveles séricos cuando estos se encuentran por sobre el rango terapéutico superior. El nivel de estado estacionario puede duplicarse o triplicarse a partir de un aumento de la dosis del 10% o más.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de Excipientes

Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio y Talco

7.2 Incompatibilidades

No aplicable.

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

7.4 Precauciones Especiales para su conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque

7.5 Precauciones Especiales para el Desecho y otras Manipulaciones

No hay requisitos especiales.

Fabricado por: Pfizer S.A. DE C.V. – México

Teléfono: +511-6152100 (Peru); +591- 2-2112202 (Bolivia)