



EPAMIN XR 100 mg
(Fenitoína sódica)
Cápsulas de Liberación Prolongada

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

EPAMIN XR 100 mg Cápsulas de Liberación Prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de liberación prolongada de EPAMIN XR 100 mg contiene: 100 mg de fenitoína sódica

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 13.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de liberación prolongada

5. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

La fenitoína es un medicamento antiepiléptico que puede ser útil en el tratamiento de la epilepsia. El principal centro de acción parece ser la *corteza motora* donde se inhibe la propagación 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 los focos epilépticos corticales de detonación de áreas corticales adyacentes. La fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tronco del encéfalo responsables de la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas (grand mal).

Farmacocinética y Metabolismo del Medicamento

La vida media plasmática de la fenitoína en el ser humano después de la administración oral dura en promedio 22 horas, con un rango de 7 a 42 horas. Los niveles terapéuticos del estado estacionario se alcanzan al menos en 7 a 10 días (vida media de 5 a 7) luego del inicio del tratamiento con la dosis recomendada de 300 mg/día.

Cuando sean necesarias las determinaciones del nivel sérico, éstas deben obtenerse al menos de 5 a 7 vidas medias luego del inicio del tratamiento, el cambio de la dosificación, o adición o sustracción de otro medicamento del régimen para alcanzar el equilibrio o el estado estacionario. Los niveles mínimos proporcionan información acerca de la efectividad clínica del rango del nivel sérico y confirman el cumplimiento del paciente y se obtienen justo antes de la siguiente dosis programada del paciente. Los niveles máximos indican el umbral del individuo para la aparición de los efectos secundarios relacionados con la dosis y se obtienen al momento de la concentración máxima esperada. Para Epamin cápsulas, los niveles séricos máximos se presentan entre las 4 y las 12 horas luego de la administración del medicamento.

El control óptimo sin signos clínicos de toxicidad se presenta con más frecuencia con los niveles séricos entre 10 y 20 mcg/mL, a pesar de que algunos casos leves de epilepsia tónico-clónica (grand mal) pueden controlarse con niveles séricos más bajos de fenitoína.

Se alcanzaron los niveles séricos estables de fenitoína en la mayoría de los pacientes mantenidos a una dosis estable. Puede haber una gran variabilidad entre pacientes en los niveles séricos de fenitoína con posologías equivalentes. Los pacientes con niveles inusualmente bajos pueden no ser compatibles o ser

hipermetabolizadores de fenitoína. Los niveles inusualmente altos son el resultado de enfermedad hepática, de alelos variantes CYP2C9 y CYP2C19, o de las interacciones medicamentosas que resultan en la interferencia metabólica. El paciente con grandes variaciones en los niveles plasmáticos de fenitoína, a pesar de la dosis estándar, presenta un problema clínico difícil. Las determinaciones del nivel sérico de estos pacientes pueden ser particularmente útiles. Debido a que la fenitoína está altamente unida a la proteína, se pueden modificar los niveles libres de fenitoína en pacientes cuyas características de unión a proteínas son distintas a lo normal.

La mayor parte del medicamento se excreta en la bilis como metabolitos inactivos, los que luego son reabsorbidos del tracto intestinal y excretados en la orina. La excreción urinaria de la fenitoína y sus metabolitos ocurre parcialmente con el filtrado glomerular, pero principalmente, mediante la secreción tubular. Debido a que la fenitoína es hidroxilada en el hígado mediante un sistema de enzimas, que es saturable a niveles plasmáticos altos, pequeños aumentos de la dosis pueden aumentar la vida media y producir aumentos muy sustanciales en los niveles séricos, cuando éstos se encuentran en el rango superior. El nivel de estado estacionario puede incrementarse de manera desproporcionada, con intoxicación como resultado, con un aumento en la posología del 10% o más.

Poblaciones Especiales

Pacientes con Enfermedad Renal o Hepática: Debido al aumento de la fracción de la fenitoína no unida en pacientes con enfermedades hepáticas o renales, o en aquellos con hipoalbuminemia, deben interpretarse con precaución las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína (consulte DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Las concentraciones de fenitoína no unida pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Edad: El aclaramiento de la fenitoína tiende a disminuir con el aumento de la edad (20% menos en pacientes mayores de 70 años con relación a aquellos pacientes de 20 a 30 años de edad). Los requerimientos de la dosificación de fenitoína son altamente variables y deben individualizarse (consulte DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Sexo y Raza: El sexo y la raza no tienen un impacto significativo en la farmacocinética de la fenitoína.

Población Pediátrica: Inicialmente, 5 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas igualmente, con una dosificación 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 y los adolescentes necesiten la dosis mínima de adulto (300 mg/día).

6. INDICACIONES Y USO

La fenitoína está indicada para el control de convulsiones generalizadas tónico-clónicas (grand mal) y psicomotoras (lóbulo temporal) y para la prevención y tratamiento de convulsiones que ocurren durante o después de neurocirugía.

Pueden ser necesarias las determinaciones de los niveles séricos de la fenitoína para realizar los ajustes óptimos de la dosificación (consulte las secciones DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

7. CONTRAINDICACIONES

La fenitoína está contraindicada en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la fenitoína, sus principios inactivos u otras hidantoínas.

Está contraindicada la coadministración de Epamin XR con delavirdina debido a la pérdida potencial de la respuesta virológica y a la posible resistencia a la delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

8. ADVERTENCIAS

Efectos de la Interrupción Abrupta del Tratamiento

El retiro abrupto de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a juicio del médico, surge la necesidad de reducir la dosis, interrumpir o sustituir la medicación por un anticonvulsivo alternativo, debe realizarse de forma gradual. Es posible que se necesite un reemplazo más rápido del tratamiento alternativo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad. En este caso, el

tratamiento alternativo debe ser con un medicamento anticonvulsivo que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Conductas e Ideas Suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (AEDs, por sus siglas en inglés), incluido el Epamin XR, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AED para cualquier indicación deben monitorearse a fin de detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o conductas suicidas, y/o cualquier cambio inusual en el humor y la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 AEDs diferentes demostraron que los pacientes aleatorizados para recibir uno de los AEDs presentaban el doble de riesgo, aproximadamente, (Riesgo Relativo ajustado 1,8; CI al 95%: 1,2; 2,7) de pensamiento o conducta suicida en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas entre los 27.863 pacientes tratados con AEDs fue del 0,43% en comparación con el 0,24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro casos de suicidio entre los pacientes tratados con el medicamento en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es muy pequeño para elaborar una conclusión acerca del efecto del medicamento sobre el suicidio.

Se observó el aumento del riesgo de los pensamientos o conductas suicidas con los AEDs tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento con AEDs y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se prolongaron por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas después de las 24 semanas.

Generalmente, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo del aumento del riesgo con los AEDs de distintos mecanismos de acción y a través de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AEDs utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación de todos los AEDs evaluados.

Tabla 1 Riesgo por indicación de medicamentos antiepilépticos en los análisis combinados

Indicación	Pacientes con Placebo	Pacientes con Medicamento	Riesgo Relativo: Diferencia de Riesgo:
	Eventos Por Cada 1000 Pacientes	Eventos Por Cada 1000 Pacientes	Relativo: Eventos en Pacientes con Medicamento/Incidencia en los Pacientes con Placebo
Epilepsia	1,0	3,4	2,4
Psiquiátrico	5,7	8,5	2,9
Otros	1,0	1,8	0,9
Total	2,4	4,3	1,9

El riesgo relativo para los pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para afecciones psiquiátricas u otras afecciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Todo aquel que considere prescribir Epamin XR u otro AED debe establecer un equilibrio entre el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los AEDs están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y con un aumento del riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si los pensamientos y conductas suicidas surgen durante el tratamiento, será necesario que el prescriptor considere si el surgimiento de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionado con la enfermedad que se está tratando.

Debe informarse a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AEDs aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y se les debe advertir sobre la necesidad de estar alerta para el surgimiento o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio extraordinario en el

humor o el comportamiento, o el surgimiento de pensamientos suicidas, conductas o pensamiento de autolesión. Las conductas preocupantes deben informarse de inmediato a los proveedores de atención médica.

Reacciones Cutáneas Graves

Se han informado reacciones cutáneas graves y a veces mortales, incluidas la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), con el tratamiento con fenitoína. La aparición de los síntomas generalmente se da en el plazo de 28 días, pero se pueden presentar más tarde. Se debe interrumpir la administración de Epamin XR ante el primer signo de erupción, excepto que la erupción claramente no esté relacionada con el medicamento. Si los signos o síntomas indican SSJ/NET, no debe reanudarse la administración del medicamento y debe considerarse un tratamiento alternativo. Si se presenta una erupción, se debe evaluar al paciente para verificar los síntomas y signos de Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (consulte **DRESS/Hipersensibilidad multiorgánica**, a continuación).

Se ha encontrado una fuerte asociación, en los estudios en pacientes con ascendencia china, entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que consumen carbamazepina. La evidencia limitada indica que HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes con ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilépticos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína. Debe considerarse evitar la fenitoína como una alternativa para la carbamazepina en pacientes con resultado positivo para HLA-B*1502.

El uso de la determinación del genotipo HLA-B*1502 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituirse a la vigilancia clínica adecuada y al manejo de los pacientes. No se han estudiado la función de otros posibles factores en el desarrollo de, y la morbilidad de SSJ/NET, tales como la dosis de medicamentos antiepilépticos (AED), el cumplimiento, medicamentos concomitantes, comorbilidades y el nivel del monitoreo cutáneo.

Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad multiorgánica

Se ha informado la Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocido como Hipersensibilidad multiorgánica en pacientes que toman medicamentos antiepilépticos, incluido el Epamin XR. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. Generalmente DRESS, aunque no exclusivamente, presenta fiebre, erupción y/o linfadenopatía en asociación con afectación de otros órganos y sistemas, tales como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis o miositis que a veces se asemeja a una infección viral aguda. Generalmente, la eosinofilia está presente. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, pueden estar comprometidos otros órganos y sistemas que no se mencionan aquí. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden presentarse aunque la erupción no sea evidente. Si dichos signos o síntomas están presentes, se debe evaluar al paciente de inmediato. Se debe suspender el consumo de Epamin XR si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Hipersensibilidad

Epamin XR y otras hidantoínas están contraindicados en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la fenitoína (consulte CONTRAINDICACIONES). Además, considerar alternativas para los medicamentos estructuralmente similares, tales como las carboxamidas (p. ej. carbamazepina), barbitúricos, succinimidas y oxazolindionas (p. ej. trimetadiona) en estos mismos pacientes. Del mismo modo, si existe un antecedente de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en sus familiares inmediatos, considerar alternativas al Epamin XR.

Lesión Hepática

Con el uso de Epamin XR se han informado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos eventos pueden ser parte del espectro de DRESS o pueden ocurrir de forma aislada. Otras manifestaciones comunes incluyen ictericia, hepatomegalia, niveles séricos elevados de transaminasas, 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 Epamin XR debe interrumpirse inmediatamente y no volver a administrarse.

Sistema Hematopoyético

Ocasionalmente, se han informado complicaciones del sistema hematopoyético, en ocasiones fatal, asociadas a la administración de Epamin XR. Estas incluyeron trombocitopenia, leucopenia y granulocitopenia,

agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.

Se han presentado algunos informes que señalan una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, 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. El compromiso de los ganglios linfáticos se puede presentar con o sin síntomas y signos de DRESS.

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 medicamentos antiepilépticos alternativos.

Efectos en la Vitamina D y los Huesos

Se ha asociado la administración crónica de fenitoína en pacientes con epilepsia a la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. La fenitoína induce a las enzimas metabolizadoras hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir los niveles de vitamina D, provocando así una deficiencia de vitamina D, hipocalcemia e hipofosfatemia. Se debe considerar el cribado con pruebas radiológicas y de laboratorio relacionadas con los huesos, según proceda, y al inicio de planes de tratamiento conforme a los lineamientos establecidos.

Efectos del Consumo de Alcohol en los Niveles Séricos de Fenitoína

La ingesta aguda de alcohol puede aumentar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el consumo crónico de alcohol puede disminuir los niveles séricos.

Exacerbación de la Porfiria

En vista de los informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de la porfiria, se debe tener precaución al administrar este medicamento en pacientes que padecen dicha enfermedad.

Usos durante el Embarazo:

Clínica:

Riesgos para la Madre. Se puede presentar un aumento en la frecuencia de convulsiones durante el embarazo a causa de la farmacocinética de la fenitoína alterada. Pueden ser valiosas las mediciones periódicas de las concentraciones plasmáticas de fenitoína en el manejo de las mujeres embarazadas como guía para el ajuste adecuado de la dosis (consulte PRECAUCIONES, Pruebas de Laboratorio). Sin embargo, probablemente se indicará el restablecimiento de la dosis original después del parto.

Riesgo para el Feto. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, la paciente debe ser alertada del daño potencial para el feto.

La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y otros resultados de desarrollo adversos. Se han informado casos de aumento de las frecuencias de malformaciones importantes (p. ej. hendiduras orofaciales y defectos cardíacos), anomalías menores (rasgos faciales dismórficos, hipoplasia de uñas y dedos), anormalidades de crecimiento (incluyendo microcefalia) y deficiencia mental, en niños que nacieron de mujeres epilépticas que tomaron fenitoína sola o en combinación con otros medicamentos antiepilépticos durante el embarazo. También ha habido varios casos reportados de neoplasias, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo. La incidencia general de las malformaciones para los niños de madres epilépticas tratadas con medicamentos antiepilépticos (fenitoína y/o otros medicamentos) durante el embarazo es de alrededor del 10%, o de dos a tres veces que la de la población general. Sin embargo, no se conocen las contribuciones relativas de los medicamentos antiepilépticos y otros factores asociados con la epilepsia a este aumento del riesgo y en la mayoría de los casos no ha sido posible atribuir las anomalías del desarrollo específicas a los medicamentos antiepilépticos en particular.

Las pacientes deben consultar al médico para evaluar los riesgos y beneficios de la fenitoína durante el embarazo.

Período Posparto. Se puede presentar un trastorno de sangrado potencialmente mortal relacionado a la disminución de los niveles de vitamina K dependiente de los factores de coagulación en los recién nacidos expuestos a la fenitoína *en el útero*. Esta afección inducida por el medicamento puede prevenirse con la

administración de vitamina K a la madre antes del parto y al recién nacido luego del nacimiento.

No clínico:

La administración de fenitoína a animales preñados tuvo como resultado teratogenicidad (incremento en la incidencia de malformaciones fetales) y otras toxicidades en el desarrollo (entre ellas, muerte embriofetal, deterioro del crecimiento y anormalidades de comportamiento) en varias especies animales en dosis clínicas relevantes.

9. PRECAUCIONES

General: El hígado es el sitio principal de biotransformación de fenitoína, los pacientes con insuficiencia hepática, pacientes ancianos, o aquellos enfermos graves, pueden presentar signos tempranos de toxicidad.

Se ha detectado que un pequeño porcentaje de individuos que han recibido tratamiento con fenitoína metabolizan 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. Si se desarrollan signos tempranos de toxicidad del SNC relacionados a la dosis, se deben verificar inmediatamente los niveles plasmáticos.

Se ha informado hiperglucemia, 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.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglucemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnósticos adecuados según se indica.

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

Los niveles séricos de fenitoína sostenidos por encima del rango óptimo pueden producir estados de confusión conocidos como “delirios”, “psicosis” o “encefalopatía” o disfunción cerebelosa rara vez irreversible y/o atrofia cerebelosa. Por lo mismo, ante los primeros signos de toxicidad aguda, se recomiendan los niveles plasmáticos. Se indica la reducción de la dosis de tratamiento con fenitoína si los niveles plasmáticos son excesivos; si los síntomas persisten, se recomienda finalizar el tratamiento con fenitoína (consulte la sección ADVERTENCIAS).

Información para los pacientes:

Informar a los pacientes sobre la disponibilidad de la presente guía del medicamento, e indicarles que lean la guía del medicamento antes de tomar Epamin XR. Indicar a los pacientes que tomen Epamin XR solamente como se prescribe.

Se debe advertir a los pacientes que toman fenitoína sobre la importancia de adherirse estrictamente a la pauta posológica prescrita, y que informen al médico sobre cualquier afección clínica en la cual no sea posible tomar el medicamento de forma oral como se prescribió, p. ej. cirugía, etc.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de toxicidad y los síntomas de reacciones potenciales hematológicas, dermatológicas, de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, pero no se limitan a fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, fácil aparición de hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica, y en caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómitos o ictericia. Debe advertirse al paciente que, debido a que estos signos y síntomas pueden indicar una reacción grave, deben informar de inmediato al médico sobre cualquier presentación de estos síntomas. Además, debe advertirse al paciente que estos signos y síntomas deben informarse incluso si son leves o si ocurren luego del consumo prolongado.

También se debe advertir a los pacientes acerca del consumo de otros medicamentos o del consumo de bebidas alcohólicas sin antes consultar a su médico.

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

Debe aconsejarse a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los AEDs, incluido Epamin XR, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y se les debe advertir sobre la necesidad de estar alerta para el surgimiento o empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento, o el surgimiento de pensamientos suicidas, conductas o pensamiento de autolesión. Las conductas preocupantes deben informarse de inmediato a los proveedores de atención médica.

Se debe incentivar a las pacientes a inscribirse en el Registro de Embarazos North American Antiepileptic Drug (NAAED) si quedan embarazadas. Este registro está recopilando información sobre la seguridad de los medicamentos antiepilépticos durante el embarazo (consulte PRECAUCIONES: sección Embarazo).

No consumir las cápsulas que están descoloridas.

Pruebas de Laboratorio: Pueden ser necesarias las determinaciones del nivel sérico de fenitoína para alcanzar los ajustes de la dosis óptima. Generalmente, se seleccionan las dosis de fenitoína a fin de alcanzar las concentraciones plasmáticas totales terapéuticas de fenitoína de 10 a 20 mcg/mL (concentraciones de fenitoína no unida de 1 a 2 mcg/mL).

Interacciones Medicamentosas: La fenitoína se une ampliamente a proteínas plasmáticas séricas y tiende al desplazamiento competitivo. La fenitoína es metabolizada por enzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones medicamentosas inhibitorias porque es objeto de metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones de fenitoína circulante y aumentar el riesgo de toxicidad del fármaco. La fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas que metabolizan el medicamento. Las determinaciones de niveles séricos de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospecha de posibles interacciones medicamentosas.

Las interacciones medicamentosas más frecuentes se enumeran a continuación:

Nota: La lista no pretende ser inclusiva o completa. Deben consultarse los prospectos individuales del medicamento.

Medicamentos que afectan las concentraciones de fenitoína:

- Los medicamentos que pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína incluyen: ingesta aguda de alcohol, amiodarona, agentes antiepilépticos (etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metisuximida, topiramato), azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol), capecitabina, cloranfenicol, clordiazepóxido, disulfiram, estrógenos, fluorouracilo, fluoxetina, fluvastatina, fluvoxamina, antagonistas H₂ (p. ej., cimetidina), halotano, isoniazida, metilfenidato, omeprazol, fenotiazinas, salicilatos, sertralina, succinimidas, sulfonamidas (p. ej., sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim), ticlopidina, tolbutamida, trazodona y warfarina.
- Los medicamentos que pueden disminuir los niveles de fenitoína incluyen: medicamentos contra el cáncer, generalmente en combinación (p. ej., bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato), carbamazepina, abuso crónico del alcohol, diazepam, diazóxido, ácido fólico, fosamprenavir, nelfinavir, reserpina, rifampicina, ritonavir, hierba de San Juan, sucralfato, teofilina y vigabatrina.
- La administración de fenitoína con preparaciones que aumentan el pH gástrico (p. ej., suplementos o antiácidos que contienen carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) puede afectar la absorción de la fenitoína. En la mayoría de los casos en los que se observaron las interacciones, el efecto es una disminución de los niveles de fenitoína cuando se toman los medicamentos al mismo tiempo. Cuando sea posible, la fenitoína y estos productos no deben tomarse en el mismo momento del día.
- Los medicamentos que pueden aumentar o bien disminuir los niveles séricos de fenitoína, incluyen: fenobarbital, valproato sódico y ácido valproico. De forma similar, el efecto de la fenitoína sobre los niveles séricos de fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico es impredecible.
- La adición o la interrupción de estos agentes en los pacientes en tratamiento con fenitoína puede requerir un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar el resultado clínico óptimo.

Medicamento afectados por la fenitoína:

- Medicamentos que no se deben coadministrar con la fenitoína: Delavirdina (consulte CONTRAINDICACIONES).
- Los medicamentos cuya eficacia disminuye por la fenitoína incluyen: azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), corticosteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, irinotecan, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampicina, sertralina, tenipósido, teofilina, y vitamina D.
- Se han informado los aumentos y disminuciones en las respuestas PT/INR cuando se coadministra la fenitoína con la warfarina.
- La fenitoína disminuye las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos de albendazol, ciertos antivirales para el VIH (efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), agentes antiepilépticos (carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina, quetiapina), atorvastatina, clorpropamida, clozapina, ciclosporina, digoxina, fluvastatina, ácido fólico, metadona, mexiletina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, praziquantel, simvastatina y verapamilo.
- Cuando se administra la fenitoína con fosamprenavir solo puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo. La fenitoína administrada con la combinación de fosamprenavir y ritonavir puede aumentar la concentración del amprenavir.
- Se ha presentado la resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los agentes de bloqueo neuromuscular no depolarizantes pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio en los pacientes a los que se les administra fenitoína de forma crónica. Se desconoce si la fenitoína tiene o no el mismo efecto en otros agentes no despolarizantes.
Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para la recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular que la esperada, y los requisitos de la velocidad de infusión pueden ser mayores.
- La adición o la supresión de la fenitoína durante el tratamiento concomitante con estos agentes puede requerir el ajuste de la dosis de estos agentes para alcanzar el resultado clínico óptimo.

Interacción Medicamentosa con Preparados Nutricionales/Alimentación Enteral: La bibliografía indica que los pacientes que han recibido suplementos nutricionales y/o preparados de alimentación enteral relacionados 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 en Pruebas de Laboratorio/Medicamentos: La fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de T4. También puede producir valores menores a los normales para las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína puede producir niveles séricos aumentados de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

Se debe tener cuidado al utilizar métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad.

Carcinogénesis: consulte la sección ADVERTENCIAS (Sistema Hematopoyético)

Se administró fenitoína en la dieta de ratones (10, 25, o 45 mg/kg/día) y ratas (25, 50 o 100 mg/kg/día) durante dos años en estudios de carcinogenicidad. La incidencia de tumores hepatocelulares aumentó en ratones hembra y macho con la dosis más alta. No se observó un aumento en la incidencia de tumores en ratas. Las dosis más altas que se evaluaron en estos estudios se asociaron con picos en los niveles plasmáticos de fenitoína por debajo de la concentración terapéutica en humanos.

En los estudios de carcinogenicidad que se encuentran en la bibliografía, la fenitoína se administró en la dieta de ratones por dos años en dosis de hasta 600 ppm (aproximadamente 90 mg/kg/día) y de ratas en dosis de hasta 2400 ppm (aproximadamente 120 mg/kg/día). Las incidencias de tumores hepatocelulares se vieron aumentadas en ratones hembra en todos los niveles salvo en la menor dosis evaluada. No se observó un aumento en la incidencia de tumores en ratas.

Mutagénesis

La fenitoína dio un resultado negativo en la prueba de Ames y en el ensayo *in vitro* de clastogenicidad en

células de ovario de hámster chino (CHO).

En estudios que se encuentran en la bibliografía, la fenitoína dio un resultado negativo en el ensayo *in vitro* de linfoma en ratón y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratón. La fenitoína fue clastogénica en el ensayo *in vitro* de intercambio de cromátidas hermanas en células CHO.

Fertilidad

Los efectos de la fenitoína en la fertilidad masculina o femenina no fueron evaluados de manera adecuada.

Embarazo: Categoría D de Embarazo; consulte la sección ADVERTENCIAS.

Para proporcionar información respecto a los efectos de la exposición del útero al Epamin XR, se les aconseja a los médicos que recomienden a las pacientes embarazadas que toman Epamin XR inscribirse en el Registro de Embarazos de NAAED. La información del registro también se puede encontrar en la siguiente página web: <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Madres Lactantes: No se recomienda la lactancia materna para las mujeres que toman este medicamento debido a que, al parecer, la fenitoína se secreta en concentraciones bajas en la leche humana.

Uso Pediátrico: Consulte la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.

Uso Geriátrico: El aclaramiento de la fenitoína tiende a disminuir con el aumento de los años (consulte FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Poblaciones Especiales).

10. REACCIONES ADVERSAS

Cuerpo en general: Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción y en formas raramente más graves (consulte el párrafo a continuación sobre Piel y Anexos) y DRESS (consulte ADVERTENCIAS). También se ha informado anafilaxia.

También ha habido informes de engrosamiento de los rasgos faciales, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, y anomalías de inmunoglobulina.

Sistema nervioso: Las reacciones adversas más comunes encontradas con el tratamiento con fenitoína son reacciones del sistema nervioso y generalmente están relacionadas a la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se ha observado mareos, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, parestesias y dolor de cabeza. También ha habido informes raros de discinesias inducidas por la fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis similares a aquellas inducidas por la fenotiazina y otros medicamentos neurolépticos. Se han informado casos de atrofia cerebelosa, la cual suele presentarse con la administración de niveles elevados de fenitoína y/o con su administración a largo plazo.

Se ha observado polineuropatía periférica sensorial predominante en los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con fenitoína.

Sistema Digestivo: Insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, náuseas, vómitos, estreñimiento, aumento de los labios e hiperplasia gingival.

Piel y Anexos: Las manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas por fiebre incluyen erupciones escarlatiniiformes o morbiliformes. Una erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más común; los otros tipos de dermatitis se presentan menos frecuentemente. Otras formas más graves que pueden ser mortales incluyen ampollas, dermatitis exfoliativa o purpúrica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (consulte la sección ADVERTENCIAS). También ha habido informes de hipertrichosis.

Sistema Hematológico y Linfático: Ocasionalmente, se han informado complicaciones del sistema hematopoyético, a veces mortales, asociadas a la administración de fenitoína. Éstas incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Aunque se ha informado la ocurrencia de macrocitosis y anemia megaloblástica, estas afecciones generalmente responden al tratamiento con ácido fólico. Se ha informado linfadenopatía que

incluye hiperplasia benigna de los nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (consulte la sección ADVERTENCIAS).

Sentidos Especiales: Sensación del gusto alterada, incluyendo sabor metálico.

Urogenital: Enfermedad de La Peyronie.

11. SOBREDOSIS

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. Se estima que la dosis letal en adultos es de 2 a 5 gramos. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, letargia, dificultad para hablar, visión borrosa, náuseas y vómitos. El paciente puede caer en un estado comatoso e hipotenso. La muerte ocurre debido a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen diferencias marcadas entre los individuos con respecto a los niveles plasmáticos de fenitoína en los que puede ocurrir la toxicidad. El nistagmo, en mirada horizontal, generalmente aparece a los 20 mcg/mL y la ataxia a los 30 mcg/mL; la disartria y letargia aparecen cuando la concentración plasmática es por encima de 40 mcg/mL, pero se ha informado una concentración tan alta como 50 mcg/mL sin que aparezca evidencia de toxicidad. Se han llegado a tomar 25 veces la dosis terapéutica que han producido concentraciones séricas superiores a 100 mcg/mL con recuperación completa. Se han informado casos de disfunción y atrofia cerebelosa irreversibles.

Tratamiento: El tratamiento es inespecífico ya que no se conoce el antídoto.

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 severas en pacientes pediátricos.

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

12. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Se deben monitorear las concentraciones séricas al cambiar de Epamin XR (Fenitoína sódica cápsulas de liberación prolongada) a las Cápsulas de fenitoína sódica de liberación rápida, y de la sal sódica a la forma de ácido libre.

Epamin XR (fenitoína sódica cápsulas de liberación prolongada) está formulada con la sal sódica de la fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína se utiliza en suspensión y en tabletas. Debido a que existe un aumento de aproximadamente 8% en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre en comparación con la sal sódica, 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 sódica y viceversa.

General: La dosis debe ser individualizada para proporcionar el máximo beneficio. En algunos casos, pueden ser necesarias las determinaciones del nivel sérico en sangre para los ajustes óptimos de la posología - clínicamente el nivel sérico efectivo es usualmente 10 a 20 mcg/mL. Con la dosis recomendada, se puede requerir un período de siete a diez días para alcanzar los niveles de sangre en estado de equilibrio con fenitoína y no deben realizarse cambios en la dosis (aumento o disminución) en intervalos menores de siete a diez días.

Dosis en Adultos:

Dosis diaria dividida: Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con Epamin XR 100 mg (fenitoína sódica cápsulas de liberación prolongada) tres veces al día y luego la dosis ajustada a los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria será de una cápsula de tres a cuatro veces al día. Se puede realizar un aumento a dos cápsulas tres veces al día, si fuese necesario.

Dosis una vez al día: En adultos, si se establece el control de convulsiones con dosis dividida de tres Epamin XR 100 mg (fenitoína sódica cápsulas de liberación prolongada) diariamente, se puede considerar una dosis una vez al día con 300 mg de Epamin XR (fenitoína sódica cápsulas de liberación prolongada). Los estudios

que compararon las dosis divididas de 300 mg con una dosis diaria única de esta cantidad indicaron que la absorción, los niveles plasmáticos máximos, la vida media biológica, la diferencia entre los valores mínimos y máximos y la recuperación urinaria fueron equivalentes. La dosis una vez al día ofrece una comodidad para el paciente individual o el personal de enfermería para los pacientes institucionalizados y está destinada para utilizarse solamente en pacientes que requieren esta cantidad diaria del medicamento. Un problema importante en la motivación de los pacientes que no cumplen con la dosis también se puede disminuir cuando el paciente puede tomar este medicamento una vez al día. Sin embargo, los pacientes deben ser cuidadosos en no perder una dosis, sin darse cuenta.

Solamente se recomienda Epamin XR (fenitoína sódica cápsulas de liberación prolongada) para la dosificación una vez al día. Las diferencias inherentes en las características de disolución y las tasas de absorción resultantes de la fenitoína debido a los distintos procedimientos de fabricación y/o las formas de dosificación excluyen tales recomendaciones para otros productos de fenitoína. Cuando se prescribe un cambio en la forma de dosificación o la marca, se debe realizar un monitoreo cuidadoso de los niveles séricos de fenitoína.

Dosis de carga: Algunas autoridades han abogado por el consumo de una dosis de carga oral de fenitoína en adultos que requieren niveles séricos de estado de equilibrio rápidos y cuando no se desea la administración intravenosa. Este régimen de dosificación debe reservarse para pacientes que se encuentran en clínicas o ámbito hospitalario donde se pueden monitorear de cerca los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir régimen de carga oral.

Inicialmente, se divide un gramo de Epamin XR (fenitoína sódica cápsulas de liberación prolongada) en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) y se administra en intervalos de dos horas. Dosis de mantenimiento normal es luego establecida 24 horas después de la dosis de carga, con determinaciones frecuentes del nivel sérico.

Dosificación en poblaciones especiales

Pacientes con Enfermedad Renal o Hepática: Debido al aumento de la fracción de la fenitoína no unida en pacientes con enfermedades hepáticas o renales, o en aquellos con hipoalbuminemia, debe interpretarse con precaución las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína. Las concentraciones de fenitoína no unida pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes Ancianos: El aclaramiento de la fenitoína disminuye levemente en los pacientes ancianos y se puede requerir una dosificación inferior o menos frecuente.

Pediatría: Inicialmente, 5 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas iguales, con una 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 y los adolescentes necesiten la dosis mínima de adulto (300 mg/día).

13. DATOS FARMACÉUTICOS

13.1 Lista de Excipientes

Lactosa monohidrato, Azúcar pulverizada, Talco, Estearato de magnesio.

13.2 Incompatibilidades

Se desconocen

13.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

13.4 Precauciones especiales para de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

13.5 Precauciones Especiales de eliminación y manipulación

No hay requisitos especiales.

Teléfono: +511-615-2100