

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fenitoína Altan 50 mg/ml Solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Descripción general

Cada ampolla de 2 ml contiene 100.0 mg de fenitoína sódica.

Cada ampolla de 5 ml contiene 250.0 mg de fenitoína sódica.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ampolla de 2 ml contiene 0.204 ml de alcohol etílico (Etanol) y 0.800 ml de propilenglicol (E-1520).

Cada ampolla de 5 ml contiene 0,51 ml de alcohol etílico (Etanol) y 2.00 ml de propilenglicol (E-1520).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Sección vacía.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del status epilepticus de tipo tónico-clónico.
- Crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales simples o complejas.
- Tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía.
- Arritmias auriculares y ventriculares, especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Status epilepticus y crisis tónico-clónicas

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

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

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

Neurocirugía

Adultos: Administrar una dosis de carga de 15-18 mg/kg/24 h, repartida en 3 dosis (1/2 dosis inicialmente, 1/4 dosis a las 8 horas y 1/4 dosis a las 16 h); continuar con dosis de mantenimiento de 5- 7 mg/kg/24 h, fraccionadas en 3 dosis (una cada 8 h) es decir a las 24, 32, 40 h y sucesivas.

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

Arritmias

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

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

Forma de administración

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

En pacientes geriátricos ver el apartado anterior.

La solución inyectable puede administrarse directamente vía i.v. También puede administrarse en perfusión i.v. diluyendo exclusivamente en suero fisiológico a una concentración final entre 1-10 mg/ml. Se aconseja administrar antes y después de la perfusión, solución salina estéril a través del mismo catéter o aguja para evitar la irritación venosa local debida a la alcalinidad de la solución.

Se aconseja la determinación de los niveles plasmáticos de fenitoína para garantizar la eficacia y ajustar posteriormente las dosis de mantenimiento necesarias. Los niveles séricos terapéuticos se sitúan entre 10 y 20 µg/ml. Durante la administración de la perfusión se recomienda el control de las constantes vitales y del ECG.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a fenitoína o a las hidantoínas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Por sus efectos en la automaticidad ventricular, la fenitoína también está contraindicada en bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado y en pacientes con el síndrome de Adams-Stokes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

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

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

Fenitoína no está indicada en el tratamiento de convulsiones debidas a hipoglucemia u otras causas metabólicas. Deben realizarse procedimientos diagnósticos adecuados para distinguirlas.

El tratamiento con fenitoína no debe interrumpirse bruscamente, ya que esto puede aumentar la frecuencia de las convulsiones, lo que puede provocar un estado epiléptico.

Cuando, a juicio del médico, sea necesario reducir la dosis, suspender, interrumpir o sustituir el tratamiento, deberá hacerse de forma gradual. Sin embargo, si se produce una reacción alérgica o de

hipersensibilidad al medicamento, puede ser necesario cambiar rápidamente a un tratamiento alternativo. En este caso, el tratamiento alternativo debe ser un fármaco anticonvulsivante que no pertenezca al grupo de las hidantoínas. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con fenitoína de la importancia de respetar estrictamente la pauta posológica prescrita.

Se ha observado que un pequeño porcentaje de pacientes metaboliza la fenitoína a un ritmo más lento que el resto. Esta metabolización lenta puede deberse a una disponibilidad enzimática limitada y a una falta de inducción que parece estar determinada genéticamente.

Efectos cardíacos

Se han notificado casos de bradicardia y asistolia/parada cardíaca, más frecuentemente asociados con la toxicidad de la fenitoína (ver sección 4.9), pero también con las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Por lo tanto, es necesaria una monitorización cardíaca (incluyendo la respiración) cuidadosa cuando se administren dosis de fenitoína por vía intravenosa.

Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (HSS/DRESS)

Se han notificado casos de síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que estaban tomando medicamentos anticonvulsivantes, incluyendo fenitoína. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales o amenazantes para la vida.

El síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) / síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) normalmente, aunque no en exclusiva, se presenta con fiebre, erupción, y/o linfadenopatía, en asociación con otro órgano-sistema, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden asemejarse a una infección viral aguda. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis, y eosinofilia. El intervalo comprendido entre la primera exposición al medicamento y la aparición de los síntomas es generalmente de 2 a 4 semanas, pero se han notificado casos en los que los pacientes llevaban recibiendo anticonvulsivantes 3 o más meses. Si estos síntomas aparecen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. El tratamiento con fenitoína debe interrumpirse en caso de que no pueda establecerse una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) son los pacientes de raza negra, los pacientes que han desarrollado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros anticonvulsivantes), los pacientes con antecedentes familiares de este síndrome y los pacientes inmunodeprimidos. El síndrome es más grave en personas previamente sensibilizadas.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los niveles plasmáticos de fenitoína por encima del margen terapéutico óptimo pueden producir estados confusionales como delirios, psicosis, encefalopatías, o raramente, disfunción cerebelosa irreversible y atrofia cerebelosa. Por esta razón, se recomienda la determinación de los niveles séricos del medicamento cuando aparezca el primer signo de toxicidad aguda. Si estos niveles séricos son elevados se debe

disminuir la dosis del medicamento, y si los síntomas persisten se recomienda interrumpir el tratamiento con fenitoína.

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

Pensamientos y comportamiento suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con fenitoína.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Sistema hematopoyético

Durante la administración de fenitoína, se han notificado de manera ocasional, complicaciones hematopoyéticas, algunas mortales. Estas notificaciones han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. La administración de fenitoína se ha asociado a linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo hiperplasia benigna de nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin, aunque no se ha podido establecer una relación causa-efecto. Por tanto, es importante antes de interrumpir la terapia con Fenitoína Altan, descartar otros tipos de patología en los nódulos linfáticos. La afectación de los nódulos linfáticos puede producirse con o sin signos y síntomas que recuerden al Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) / Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (Ver sección 4.4 - Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/ Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos). En todos los casos de linfadenopatía está indicado un seguimiento a largo plazo, y deberá hacerse todo lo posible para obtener el control de las convulsiones, utilizando antiepilépticos alternativos.

Se han comunicado casos de anemia megaloblástica y macrocitosis que generalmente respondieron al tratamiento con ácido fólico.

Cuando se toma de forma conjunta ácido fólico y fenitoína, se puede producir una disminución en el control de las convulsiones.

Reacciones dermatológicas graves

La fenitoína puede producir en raras ocasiones reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver sección 4.8), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS, que pueden llegar a ser mortales. Aunque pueden producirse reacciones cutáneas graves sin previo aviso, se debe informar a los pacientes sobre la incidencia de la aparición de erupción y otros síntomas del síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (Ver sección 4.4 - Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/ Erupción medicamentosa con

eosinofilia y síntomas sistémicos), y deben consultar inmediatamente con su médico si observan cualquier signo o síntoma sospechoso. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

El médico debe indicar al paciente que suspenda el tratamiento con Fenitoina Altan si aparecen signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa). Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Fenitoina Altan, Fenitoina Altan no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Si la erupción es de tipo leve (similar a la del sarampión o escarlatiniforme), se puede reanudar el tratamiento una vez que la erupción haya desaparecido completamente. Si la erupción vuelve a aparecer al reiniciar el tratamiento, está contraindicada la posterior readministración de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas graves y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

En los estudios en pacientes con ascendencia china se ha encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ y NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B* 1502, una variante alélica heredada del gen HLA-B, en pacientes que usaban carbamazepina. Algunas evidencias limitadas sugieren que HLA-B* 1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en individuos de origen Han chino o tailandés que tomaban medicamentos asociados con estas patologías, incluyendo la fenitoína. Se debe considerar evitar el uso de medicamentos asociados con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo la fenitoína, en pacientes con HLA-B* 1502 positivo cuando haya otras alternativas terapéuticas igualmente disponibles. El uso de fenitoína solo estaría justificado si los beneficios que se esperan superan a los riesgos potenciales. En la población caucásica y japonesa la posibilidad de ser portador de alelos HLA-B* 1502 es extremadamente baja. No existe información suficiente del riesgo asociado en otras etnias.

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

En distintas publicaciones se ha sugerido que la combinación de fenitoína, irradiaciones en zona craneal y la reducción progresiva del tratamiento con corticosteroides puede estar asociada con el desarrollo de eritema multiforme y/o SSJ y NET.

Metabolismo del CYP2C9

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

Angioedema

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. El tratamiento con fenitoína se debe suspender inmediatamente si aparecen síntomas de angioedema, tales como hinchazón facial, peribucal o de las vías respiratorias altas (ver sección 4.8).

Efectos musculoesqueléticos

Fenitoína y otros anticonvulsivantes que inducen el enzima CYP450 afectan indirectamente el metabolismo mineral óseo al incrementar el metabolismo de la vitamina D3. Esto puede dar lugar a un déficit de vitamina D y a un riesgo aumentado de osteomalacia, fracturas óseas, osteoporosis, hipocalcemia e hipofosfatemia e hipofosfatemia en pacientes epilépticos tratados crónicamente.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 10% de etanol que se corresponde con una cantidad de 165 mg por ampolla de 2 ml y hasta 405 mg por ampolla de 5 ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento contiene 830.4 mg de propilenglicol en cada ampolla de 2 ml y 2076 mg en cada ampolla de 5 ml.

La administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia se debe considerar caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal e insuficiencia hepática.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis de 100 mg o de 250 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Mujeres en edad fértil

Fenitoína puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas graves y otros resultados adversos del desarrollo (ver sección 4.6). Se desconoce la magnitud del riesgo para el feto cuando el uso de fenitoína es de corta duración (situaciones de emergencia).

Fenitoína no se debe utilizar en mujeres en edad fértil, excepto cuando exista una necesidad clínica y, si es posible, se debe informar a la mujer del riesgo potencial para el feto relacionado con el uso de fenitoína durante el embarazo. En situaciones de emergencia, se debe evaluar el riesgo de daño al feto en vista del riesgo de status epilépticos de tipo tónico – clónico, crisis tónico – clónicas generalizadas y crisis parciales simples o complejas, convulsiones en neurocirugía y arritmias auriculares y ventriculares, especialmente cuando están causadas por intoxicación digitalica para el feto y la mujer embarazada.

Antes de iniciar el tratamiento con fenitoína en una mujer en edad fértil, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo.

Debido a la inducción enzimática, fenitoína puede dar lugar a un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver secciones 4.5 y 4.6).

La exposición a las hidantoínas antes del parto puede producir un aumento del riesgo de hemorragia que ponga en peligro la vida del neonato. Las hidantoínas también pueden producir deficiencia de vitamina K en la madre, lo que conlleva a un aumento de hemorragia materna durante el parto.

Precauciones especiales de empleo

La fenitoína se metaboliza en el hígado, por ello los pacientes con insuficiencia hepática, pacientes ancianos o gravemente enfermos pueden experimentar toxicidad temprana.

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con hipotensión e insuficiencia cardiaca grave.

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

Puede producir hiperglucemia, dado sus efectos inhibidores de la liberación de insulina, y puede aumentar los niveles séricos de glucosa en diabéticos.

Se han descrito casos de irritación tisular e inflamación en el lugar de inyección, con y sin extravasación de fenitoína intravenosa. Esta irritación puede variar desde una ligera sensibilidad hasta necrosis extensiva, por lo que debe evitarse la administración inadecuada de este medicamento, incluyendo la administración por vía subcutánea o perivascular, para evitar la posibilidad de producir estos efectos.

Se ha observado que existe un pequeño porcentaje de pacientes que metaboliza la fenitoína a una velocidad inferior que el resto. Esta metabolización lenta parece estar determinada genéticamente.

Niveles séricos de fenitoína por encima del intervalo terapéutico pueden producir estados de confusión referidos como delirium, psicosis o encefalopatía, o raramente disfunción cerebelar irreversible. Por consiguiente, se recomienda determinar los niveles séricos de fenitoína al primer signo de toxicidad aguda.

Una complicación común en el tratamiento con fenitoína es la hiperplasia gingival, siendo la incidencia mayor en los pacientes menores de 23 años que en los de más edad. Además, los efectos leucopénicos de los anticonvulsivos del grupo hidantoína pueden dar lugar a un aumento de la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival. En caso de producirse leucopenia, las intervenciones dentales deben posponerse hasta que los recuentos sanguíneos vuelvan a ser normales.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La fenitoína es metabolizada por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo (CYP) P450 y es particularmente susceptible de interacciones farmacológicas inhibitorias porque está sujeta a un metabolismo saturable. La inhibición metabólica puede provocar un aumento significativo de la concentración circulante de fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad del fármaco.

La fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamentos y puede reducir los niveles de medicamentos que se metabolizan por estas enzimas.

Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína:

Cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, tolbutamida, isoniazida, fenilbutazona, salicilatos, clordiazepóxido, fenotiazinas, diazepam, estrógenos, etosuximida, halotano, metilfenidato, sulfonamidas, antagonistas H₂, trazodona, amiodarona, fluoxetina, succinimidas, azapropazona, agentes antibacterianos (eritromicina, sulfadiazina, sulfafenazol, sulfisoxazol sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprima, sulfonamidas), agentes anticonvulsivantes (felbamato, oxcarbazepina, topiramato), agentes antifúngicos (anfotericina B,

ketoconazol, itraconazol, fluconazol, miconazol, voriconazol), agentes antineoplásicos (fluorouracilo, capecitabina), benzodiazepinas/agentes psicotrópicos (viloxazina), antagonistas del calcio/agentes cardiovasculares (diltiazem, nifedipino, ticlopidina), inhibidores de la HMG-CoA reductasa (fluvastatina), tacrolimus, inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), inhibidores de la recaptación de serotonina (fluvoxamina, sertralina).

Fármacos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína:

Carbamazepina, reserpina, diazóxido, ácido fólico, sucralfato, agentes antibacterianos (ciprofloxacino), anticonvulsivos (vigabatrina), agentes antineoplásicos (bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, doxorubicina, metotrexato), antivirales (fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir) y la hierba de San Juan.

Fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína:

Fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico, agentes antibacterianos (ciprofloxacino) agentes antineoplásicos.

Los antidepresivos tricíclicos a altas dosis pueden desencadenar convulsiones, siendo necesario un ajuste de la dosis de fenitoína.

La administración concomitante de fenitoína y valproato se ha relacionado con un aumento del riesgo de hiperamoniaquemia relacionada con valproato. Se debe vigilar a los pacientes tratados concomitantemente con estos dos medicamentos para detectar signos y síntomas de hiperamoniaquemia.

El tratamiento combinado con fenitoína sódica y lidocaína por vía intravenosa puede conducir a una depresión cardíaca excesiva.

Siempre que sea posible, y especialmente si se sospecha una interacción medicamentosa, se determinarán los niveles séricos de fenitoína.

La fenitoína puede interferir en las siguientes pruebas de laboratorio: metirapona, dexametasona, yodo unido a proteínas, glucosa, fosfatasa alcalina y GGT.

Con el alcohol y los medicamentos que producen depresión del SNC puede potenciarse la depresión del SNC.

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden verse reducidos por fenitoína:

Anticoagulantes orales (por ejemplo, rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, edoxabán y warfarina), anticonvulsivo (lacosamida, lamotrigina), ticagrelor, agentes antibacterianos (tetraciclina), agentes antifúngicos (azoles, posaconazol, voriconazol), antihelmínticos (albendazol, praziquantel), agentes antineoplásicos (teniposida), antivirales (delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antagonistas del calcio/agentes cardiovasculares (digitoxina, disopiramida, mexiletina, nicardipino, nisoldipino, nimodipino, quinidina verapamilo), inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, simvastatina), agentes bloqueantes neuromusculares (alcuronio, pancuronio, vecuronio, cisatracurio, rocuronio), metadona, agentes hipoglucemiantes orales (clorpropamida, gliburida (glibenclamida)), agentes psicotrópicos (clozapina, paroxetina, quetiapina, sertralina), ciclosporina, everolimus, corticosteroides, anticonceptivos orales, vitamina D, digoxina, rifampicina, doxiciclina, estrógenos, furosemida y teofilina.

Estas listas no pretenden ser completas ni exhaustivas. Debe consultarse la Ficha Técnica de los medicamentos específicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Sección vacía.

Embarazo

Al igual que con otros antiepilépticos, existe relación entre la administración de fenitoína y la aparición de malformaciones congénitas, por ello no debería utilizarse como fármaco de elección durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, debiéndose evaluar en cada caso la relación beneficio/riesgo. No se deberá suspender la medicación antiepiléptica si se está administrando para prevenir crisis de gran mal, ya que puede precipitarse un status epilepticus, lo que conlleva el riesgo de producir hipoxia grave en la madre y en el feto.

Durante el embarazo, puede incrementarse la frecuencia de convulsiones, debido a una alteración de la absorción o metabolismo de la fenitoína.

Por ello es muy importante determinar los niveles séricos a fin de adecuar la posología en cada paciente. Después del parto, probablemente sea necesario reinstaurar la dosis previa al embarazo. La fenitoína administrada antes del parto produce déficit de vitamina K y, por tanto, de los factores de coagulación relacionados con esta vitamina. El riesgo de sangrado en la madre o en el recién nacido puede prevenirse o corregirse con la administración profiláctica de esta vitamina a la madre en el último mes de embarazo y al recién nacido inmediatamente después del Nacimiento.

Fenitoína atraviesa la placenta en humanos

La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En humanos, la exposición a fenitoína durante el embarazo se relaciona con una frecuencia de anomalías graves de 2 a 3 veces mayor que la de la población general, que tiene una frecuencia del 2-3 %. Se han notificado anomalías, como hendiduras bucofaciales, anomalías cardíacas, anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y el retraso del crecimiento intrauterino), ya sea individualmente o como parte del síndrome hidantoínico fetal entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína durante el embarazo. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína en monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.

Fenitoína no se debe utilizar durante el embarazo, excepto cuando exista una necesidad clínica y, si es posible, se debe informar a la mujer del riesgo de daño potencial para el feto.

Lactancia

No se recomienda la lactancia del neonato por parte de madres tratadas con fenitoína, ya que este medicamento se secreta en leche materna.

Fenitoína Altan contiene alcohol y propilenglicol, y debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Siguiendo las pautas de dosificación y las instrucciones recomendadas la administración de Fenitoína es segura y eficaz sin que aparezcan generalmente efectos secundarios.

Los principales signos de toxicidad asociados con la administración intravenosa de Fenitoína son colapso cardiovascular y/o depresión del sistema nervioso central. Cuando se administra rápidamente puede aparecer hipotensión.

Se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con fenitoína.

El mecanismo por el cual fenitoína afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 paciente de cada 10)

Trastornos cardiovasculares: Hipotensión (evitar la administración rápida).

Trastornos del sistema nervioso: nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental, vértigo, insomnio, nerviosismo y cefaleas.

Frecuentes (afectan de 1 a 10 pacientes de cada 100)

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, estreñimiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash cutáneo morbiliforme o escarlatiforme acompañado o no de fiebre.

Raras (afectan de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)

Trastornos cardiovasculares: Reacciones cardiotóxicas graves con depresión de la conducción atrial y ventricular y fibrilación ventricular. Estas complicaciones se suelen producir más frecuentemente en pacientes ancianos o gravemente enfermos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Algunas complicaciones encontradas han sido fatales. Puede aparecer trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia y linfadenopatía.

Trastornos hepatobiliares: daño hepático.

Trastornos del sistema nervioso: disquinesias, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Irritación local, inflamación, hipersensibilidad, necrosis y escara.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa.

Muy raras (afectan a menos de 1 paciente de cada 10.000), frecuencia no conocida (no se puede determinar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica y anafilaxia, angioedema (ver sección 4.4), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas, Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) / Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y urticaria (ronchas).

Trastornos hepato biliares: hepatitis tóxica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperplasia gingival. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4) e hipertricosis.

Trastornos del sistema nervioso: Atrofia cerebelosa, disfunción cerebelosa (Ataxia), degeneración cerebelosa, vértigo, mioclonías, parestesia, somnolencia, polineuropatía periférica y polineuropatía periférica predominantemente sensitiva y alteraciones del gusto.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Aspereza de las facciones, ensanchamiento de los labios y enfermedad de Peyronie, alteraciones del metabolismo óseo, como hipocalcemia, hipofosfatemia y disminución de los niveles de metabolitos de la vitamina D.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: aplasia pura de la serie roja, macrocitosis y anemia megaloblástica, pseudolinfoma y linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Investigaciones: Pruebas de función tiroidea anormales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se desconoce cuál es la dosis letal en niños, mientras que en adultos está comprendida entre 2-5 gramos. Los síntomas iniciales de intoxicación son nistagmo, ataxia y disartria.

Otros síntomas indicativos de sobredosificación son: temblor, hiperflexia, letargo, lenguaje titubeante, náuseas y vómitos. En estos casos deben disminuirse las dosis o suspenderse el tratamiento. El paciente puede llegar al estado de coma e hipotensivo. La muerte es debida a depresión respiratoria y circulatoria. El tratamiento en caso de sobredosificación consiste en mantener la respiración y la circulación sanguínea y

tomar las medidas adecuadas de soporte. Puede considerarse el realizar una hemodiálisis ya que la fenitoína no se une en su totalidad a las proteínas plasmáticas. Se han notificado casos de disfunción cerebelosa irreversible y atrofia cerebelosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de la hidantoína, código ATC: N03AB02.

La fenitoína es un fármaco anticonvulsivante eficaz en el tratamiento del status epilepticus tipo gran mal. Su lugar de acción primario radica en la corteza motora cerebral donde inhibe la propagación de la actividad anticonvulsivante. La fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad causada por una excesiva estimulación o por cambios ambientales que reducen el gradiente de sodio de membrana, al promover la difusión de sodio desde las neuronas. Esta estabilización incluye la disminución de la potenciación postetélica en la sinapsis, lo cual impide la propagación del foco epileptógeno cortical a las zonas cerebrales adyacentes. La fenitoína disminuye la máxima actividad cerebral responsable de la fase tónica de las convulsiones tipo gran mal.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración intravenosa la vida media plasmática en el hombre se sitúa entre 10-15 horas. El control óptimo sin que se presenten signos clínicos de toxicidad se produce a niveles séricos de 10-20 µg/ml.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

	DL ₅₀	
Ratones	200mg/kg	i.p
Ratas	280 mg/kg	i.p
Conejos	125mg/Kg	i.v
Perros	90mg/kg	i.v

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol, propilenglicol, hidróxido sódico para ajustar pH a 12 y agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

La solución de fenitoína únicamente es compatible con suero fisiológico a una concentración final de 1-10 mg/ml. No se recomienda otra solución para perfusión intravenosa debido a la poca solubilidad del medicamento a pH inferiores a 10.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Fenitoína Altan 50 mg/ml Solución inyectable se comercializa en las presentaciones siguientes:

- Ampollas de vidrio tipo I de 5 ml conteniendo 250 mg de fenitoína (sódica) (50 mg/ml), envases de 1 ampolla y de 50 ampollas inyectables.
- Ampollas de vidrio tipo I de 2 ml conteniendo 100 mg de fenitoína (sódica) (50 mg/ml), envases de 1 ampolla y de 50 ampollas inyectables.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sólo deben usarse las soluciones transparentes que permanezcan libres de turbideces y precipitados. Este medicamento debe administrarse lentamente. La velocidad de administración intravenosa no debe superar los 50 mg/minuto en adultos, y 1-3 mg/Kg/minuto en neonatos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizarán de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.
c/ Cólquide, 6. Portal 2, 1ª planta – Oficina F
Edificio Prisma
28230 - Las Rozas
MADRID
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Registro: 65.372

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 Mayo/ 2003

Fecha de la última renovación: 27/Mayo / 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025