

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FENITOÍNA KERN PHARMA 50 mg/ml Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 50 mg de fenitoína (DOE) (sódica).
Para excipientes ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable de aspecto transparente e incolora.

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

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 una 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 ($\frac{1}{2}$ dosis inicialmente, $\frac{1}{4}$ dosis a las 8 h y $\frac{1}{4}$ 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 horas y sucesivas.

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga de 15 mg/kg/24 h y de mantenimiento de 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 los 25-50 mg/min.

Pacientes geriátricos: En pacientes geriátricos, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, a menudo se reduce la dosis total y la velocidad de administración se disminuye 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 infusión i.v., diluyendo exclusivamente en suero fisiológico a una concentración final entre 1-10 mg/ml. Se aconseja administrar antes y después de la infusión, 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 10-20 µg/ml.

Durante la administración de la infusión se recomienda el control de las constantes vitales y del ECG.

4.3 Contraindicaciones

La fenitoína está contraindicada en pacientes con historial de hipersensibilidad a las hidantoínas. Por sus efectos sobre la automaticidad ventricular, la fenitoína también está contraindicada en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, y en pacientes con 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.

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.

Este medicamento contiene 10 % de etanol en volumen final. Cada ampolla contiene 0,4 g de etanol lo que puede ser causa de riesgo en niños, mujeres embarazadas y pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, daños o lesiones cerebrales. Puede modificar o potenciar el efecto de otros medicamentos.

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

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 cardíaca grave.

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

Puede producir hiperglucemia, dados sus efectos inhibidores de la liberación de insulina, y 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.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para fenitoína. Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

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.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (NET) asociadas al uso de fenitoína.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con fenitoína debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de fenitoína, fenitoína no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína:

Cloramfenicol, dicumarol, disulfiram, tolbutamida, isoniazida, fenilbutazona, salicilatos, clordiazepóxido, fenotiacinas, diazepam, estrógenos, etosuximida, halotano, metilfenidato, sulfonamidas, trazodona, antagonistas H₂, amiodarona, fluoxetina y succinimidas.

Fármacos que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína:

Carbamazepina, reserpina, diazóxido, ácido fólico y sucralfato.

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

Fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico.

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

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

La fenitoína disminuye la eficacia de los corticosteroides, anticoagulantes cumarínicos, anticonceptivos orales, quinidina, vitamina D, digitoxina, rifampicina, doxiciclina, estrógenos, furosemida y teofilina.

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.

4.6 Embarazo y lactancia

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 en 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.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No aplicable.

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 descrito las siguientes reacciones adversas:

Cardiovasculares: Reacciones cardiotóxicas graves con depresión de la conducción atrial y ventricular, y fibrilación ventricular. También puede aparecer periarteritis nodosa. Estas complicaciones se suelen producir más frecuentemente en pacientes ancianos o gravemente enfermos.

Sistema nervioso central: La mayoría de las reacciones adversas con fenitoína se producen en el sistema nervioso central, y suelen ser dosis dependientes. Se han descrito casos de nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental. También se han descrito casos de vértigo, insomnio, nerviosismo y cefaleas. Muy raramente se han descrito casos de disquinesias, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, estreñimiento y daño hepático.

Dermatológicos: Rash cutáneo morbiliforme o escarlatiniforme acompañado o no de fiebre, dermatitis exfoliativas, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica.

Hematopoyéticos: Algunas complicaciones encontradas han sido fatales. Puede aparecer trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, y linfadenopatía.

Tejido conectivo: Aspereza de las facciones, ensanchamiento de los labios, hiperplasia gingival, y enfermedad de Peyronie.

Lugar de inyección: Irritación local, inflamación, hipersensibilidad, necrosis, y escara.

Otras: Lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, hepatitis tóxica, y anomalías en las inmunoglobulinas.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en muy raras ocasiones (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con fenitoína inyectable. El mecanismo por el cual la fenitoína inyectable afecta al metabolismo óseo se desconoce.

4.9 Sobredosificación

Se desconoce cual es la dosis letal en niños, mientras que en adultos ésta 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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 convulsivante. 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 postetánica 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

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 mcg/ml. 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 la leche materna, pero en concentración inferior a la del plasma materno.

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. 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

	DL50	
Ratones	200 mg/kg	i.p.
Ratas	280 mg/kg	i.p.
Conejos	125 mg/kg	i.v.
Perros	90 mg/kg	i.v.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Etanol, propilenglicol, hidróxido sódico al 30% y agua para preparaciones inyectables.

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 ninguna otra solución para infusión intravenosa debido a la poca solubilidad del medicamento a pH inferiores a 10.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Ampolla de vidrio tipo I con 5 ml de solución conteniendo 250 mg de fenitoína (sódica)
Se presenta en envase con una ampolla y en envase clínico con 50 ampollas.

6.6. Instrucciones de uso / manipulación

Sólo deberán utilizarse 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.
Polígono Ind. Colón II
Venus, 72
08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FENITOÍNA KERN PHARMA 50 mg/ml Solución Inyectable, Nº reg. 65.340

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

Abril 2003

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo/ 2013