

Epamin®

Fenitoína base

Líquido

Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula:

Cada 100 ml contiene: fenitoína base 2,5 g. Excipientes: glicerina 7,7 g; benzoato de sodio 0,5 g; alcohol etílico 0,5 ml; azúcar 20,80 g; amarillo ocazo 0,0127 g; ácido cítrico 0,242 g; esencia de banana 0,0833 ml; vainillino 0,0042 g; silicato de aluminio y magnesio coloidal 0,584 g; esencia de naranja 0,0026 ml; polisorbato 0,108 g; carboximetilcelulosa c.s.; agua purificada c.s.p. Contenido de alcohol: 0,402 % p/v.

Acción terapéutica:
Anticonvulsante.

Indicaciones:

La fenitoína está indicada para el control de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y de convulsiones parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal), y en la prevención y tratamiento de convulsiones que ocurren durante o después de una neurocirugía.

Acción farmacológica:

El mecanismo de acción no es completamente conocido, pero la fenitoína podría provocar la estabilización de la membrana celular neuronal, y podría disminuir el flujo de los iones calcio y sodio, limitando así el desarrollo de la actividad máxima de la crisis y reduciendo la propagación de éstas, desde el foco activo.

Farmacocinética:

- *Vida Media:* 22 horas, con rango de 7 a 42 horas. Asciende a medida que aumenta la dosis de fenitoína, fenómeno que proviene del metabolismo saturable de la fenitoína.

- *Picos séricos:* 1½ a 3 horas después de la administración.

- *Unión a proteínas plasmáticas:* alta.

Posología y forma de administración:

Generales.

La posología se debe individualizar para proporcionar el máximo beneficio. En algunos casos las determinaciones del nivel sérico de la droga pueden ser necesarios para ajustar la posología en forma óptima. Se deben tener precaución ante el cambio de fenitoína en forma de sal sódica a la de ácido libre y viceversa, debido a que hay aproximadamente un 8% más de fenitoína contenida como ácido libre que la contenida como sal sódica, por este motivo son necesarios ajustes en la dosificación y monitoreo de los niveles sanguíneos.

El control óptimo sin signos clínicos de toxicidad ocurre más a menudo con niveles séricos de fenitoína entre 10-20 mcg/mL, aunque algunos casos leves de epilepsia tónico-clónica (gran mal epiléptico) se pueden controlar con niveles séricos más bajos de fenitoína.

Con la dosis recomendada se puede requerir de un período de siete a diez días para alcanzar niveles séricos de estado de equilibrio con fenitoína, y los cambios de dosis no se deben llevar a cabo a intervalos menores de siete a diez días.

Al cambiar la administración oral por la intramuscular, los pacientes pueden presentar una caída de los niveles séricos causada por la absorción más lenta, en comparación con la administración oral, debido a la solubilidad en agua de la fenitoína. La administración intravenosa es la vía preferida para producir rápidos niveles séricos terapéuticos.

Adultos.

- *Dosis diaria dividida:* los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con una cápsula de 100 mg de fenitoína tres veces por día y luego ajustar la dosis a los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento satisfactoria es de una cápsula tres a cuatro veces por día. En caso necesario, se puede aumentar a dos cápsulas tres veces por día como máximo.

- *Dosis de ataque:* algunas autoridades han propuesto el uso de una dosis de ataque oral de fenitoína en adultos que requieren rápidamente de niveles séricos constantes y en quienes la administración intravenosa no es recomendable. Este régimen posológico se debe reservar para pacientes atendidos en una clínica o dentro del ámbito hospitalario, donde los niveles séricos de fenitoína se puedan monitorear de cerca. Los pacientes con antecedentes de enfermedad renal o hepática no deben recibir el régimen oral de ataque.

Inicialmente se recomienda un gramo de fenitoína dividido en tres tomas (400 mg, 300 mg) administradas a intervalos de dos horas. La dosis normal de mantenimiento se instituye 24 horas después de la dosis de ataque, con determinaciones frecuentes del nivel sérico.

Niños.

Al comienzo, 5 mg/kg/día, divididos en partes iguales, en dos o tres tomas con la dosis subsiguiente individualizada a un máximo de 300 mg diarios. La dosis diaria de mantenimiento recomendada es habitualmente de 4 a 8 mg/kg.

Mayores de 6 años pueden requerir de la dosis mínima para adultos (300 mg/día). Si la dosis diaria no se puede dividir en partes iguales, la dosis mayor se debe administrar a la hora de acostarse.

Guía de administración pediátrica.

Niños de 10 kg -----	15 a 30 mg
20 kg -----	25 a 60 mg
30 kg -----	60 a 85 mg
40 kg -----	75 a 120 mg

Advertencias:

La interrupción abrupta de la fenitoína en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a criterio del médico clínico, surge la necesidad de reducir la dosis, de discontinuarla o de sustituir una medicación anticonvulsivante alternativa, esto se debería hacer en forma gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, puede ser necesaria la sustitución rápida de un tratamiento alternativo. En este caso, el tratamiento alternativo debería ser una droga anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de los hidantoinas.

El consumo agudo de alcohol puede aumentar los niveles séricos de fenitoína mientras que el uso crónico de alcohol puede disminuir los niveles séricos.

En vista de informes aislados que asocian la fenitoína con la exacerbación de la porfiria, se debería tener cuidado al usar esta medicación en pacientes que padecen de esta enfermedad.

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Embarazo.

Algunos informes sugieren una asociación entre el uso de drogas anticonvulsivantes en las mujeres epilépticas y una mayor incidencia de defectos congénitos en los hijos de éstas. Los datos son más extensos con respecto a la fenitoína y al fenobarbital, pero éstos también son las drogas anticonvulsivantes que se relacionan más comúnmente. Una menor cantidad de informes sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todas las drogas anticonvulsivantes conocidas.

Los informes que sugieren una mayor incidencia de defectos congénitos en los niños de mujeres epilépticas tratadas con la droga no se pueden considerar suficientes para probar una relación definida de causa y efecto. Hay problemas metodológicos infrácticos para obtener datos suficientes sobre la teratogenicidad de la droga en humanos. Los factores genéticos o la condición epiléptica misma pueden ser más importantes que el tratamiento con la droga como factores causantes de defectos congénitos. La gran mayoría de las madres que toman una medicación anticonvulsivante da a luz criaturas normales. Cabe

destacar que la administración de drogas anticonvulsivantes no se debería discontinuar en pacientes que reciben la droga con el propósito de evitar crisis mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estado epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza de muerte. En casos individuales donde la gravedad y la frecuencia del trastorno de las crisis son tales que la supresión de la medicación no constituye una amenaza grave para la paciente, se puede considerar la discontinuación de la droga antes y durante el embarazo, aunque no se puede decir con certeza que aun las crisis menores no plantean cierto riesgo para el embrión en desarrollo o el feto. El médico que prescribe la medicación deberá ponderar estas consideraciones al tratar o aconsejar a mujeres epilépticas sobre el potencial de parto.

Ha habido informes aislados de malignidades, entre las que se encuentra el neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

En una proporción alta de pacientes aparece un aumento de la frecuencia de las crisis durante el embarazo debido a una alteración de la absorción de fenitoína o del metabolismo. La medición periódica de los niveles séricos de fenitoína es particularmente valiosa en el manejo de una paciente epiléptica embarazada como guía para un ajuste adecuado de la dosis.

Se han informado casos de defectos neonatales de coagulación durante las primeras 24 horas en bebés nacidos de madres epilépticas que habían recibido fenobarbital y/o fenitoína. La vitamina K ha demostrado prevenir o corregir este defecto y se ha recomendado su administración a la madre antes del parto y al neonato después del nacimiento.

Lactancia.

No se recomienda la lactancia en mujeres que toman esta droga, ya que la fenitoína parece eliminarse en concentraciones bajas en la leche humana.

Precauciones:

Generales.

Se debe administrar con precaución a pacientes con deterioro de la función hepática y pacientes de edad avanzada.

La fenitoína se debería discontinuar si apareciera una erupción cutánea (rash). Si la misma fuera recurrente con el restablecimiento del tratamiento, está contraindicado continuar con la medicación de la fenitoína.

La fenitoína puede disimismo elevar los niveles séricos de glucosa en pacientes diabéticos. No está indicada en casos de crisis debidas a hipoglucemias o a otras causas metabólicas.

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

La fenitoína no es efectiva para crisis de ausencia (pequeño mal epiléptico). Si se presentan crisis tónico-clónicas (gran mal epiléptico) y de ausencia (pequeño mal epiléptico), se necesitará un tratamiento combinado.

Los niveles séricos de fenitoína mantenidos por encima del rango óptimo pueden producir estados de confusión, raramente irreversibles. Por lo tanto, se recomienda determinar, al primer signo de toxicidad aguda, los niveles séricos de la droga.

Interacciones:

A continuación se listan las interacciones medicamentosas más comunes.

- Las drogas que pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína incluyen: consumo agudo de alcohol, dicumarol, disulfiram, metilfenidato, omeprazol, ticlopidina y viloxetina. También se incluyen las siguientes clases de drogas: agentes analgésicos/antiinflamatorios (azapropazona, fenibutazona, salicilatos) anestésicos (halotano), anticonvulsivantes (felbamato, succinimidas, agentes antifúngicos) anfotericina B, fluniconazol, ketoconazol, micromazol, itraconazol) benzodiazepinas / agentes psicotrópicos (cloridazepóxido, diazepam, trazodona) bloqueadores de los canales de calcio y agentes cardiovasculares (amiodarona, diltiazem, nifedipino), hormonas (estrógenos), hipoglucemiantes orales (tolbutamida) inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina).

- Las drogas que pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína incluyen agentes antibacterianos/fluorquinolonas (tales como la ciprofloxacina y la rifampicina), el abuso crónico de alcohol, diazoxido, reserpina, sulfaftalo, teofilina y vigabatrin. El clorhidrato de molindona contiene iones de calcio que interfieren con la absorción de la fenitoína. Las formas de fenitoína y de los preparados de calcio, entre los que se encuentran preparados antiácidos que contienen calcio, se deberían espaciar para evitar problemas de absorción.

- Las drogas que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína incluyen las siguientes clases: anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, valproato de sodio, ácido valproico) benzodiazepinas, fenitolazinas (diazepam), agentes psicotrópicos. De manera similar, no se puede predecir el efecto de la fenitoína en los niveles séricos de la carbamazepina, el fenobarbital, el ácido valproico y el valproato de sodio.

- Si bien no existe una interacción medicamentosa efectiva, los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar crisis en pacientes susceptibles y puede ser necesario ajustar la dosis de la fenitoína.

- Entre las drogas cuyos niveles sanguíneos y/o efectos se pueden alterar con la fenitoína se encuentran la clozapina, los corticosteroides, los anticoagulantes cumarínicos, la cicloseropina, el diazoxido, la furosemida, la lamotrigina, la paroxetina, la teofilina y la vitamina D. También se incluyen las siguientes clases de drogas: agentes antimicrobianos (doxicilina, praziquantel, rifampicina, tetraciclina) bloqueadores de canales de calcio / agentes cardiovasculares (digoxina, nicardipina, nimodipina, quinidina, verapamilo), hormonas (estrógenos, anticonceptivos orales), agentes bloqueantes neuromusculares (alcuronio, pancuronio, vecuronio), analgésicos opioides (metadona), hipoglucemiantes orales (clorpropamida, gliburida, tolbutamida).

Interacciones entre la droga y los preparados nutritivos / alimentación enteral.

Los informes bibliográficos sugieren que los pacientes que han recibido preparados de alimentación enteral y/o suplementos nutritivos relacionados tienen niveles plasmáticos de fenitoína menores que lo esperado. Se recomienda, por lo tanto, no administrar fenitoína en forma concomitante con un preparado de alimentación enteral. En estos pacientes puede ser necesario un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

Interacción entre la droga y los análisis de laboratorio.

La fenitoína puede disminuir los niveles séricos de iones ligado a proteínas (PBI). También puede producir valores más bajos que los normales en las pruebas de desmetamasona o de metirapona. La fenitoína puede aumentar los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (γGT). La fenitoína puede afectar las pruebas de metabolismo del calcio en sangre y del azúcar en sangre.

Reacciones adversas:

- **Sistema Nervioso Central:** con frecuencia (su intensidad está relacionada con las dosis) se han informado nistágmus, ataxia, disartria arrastrada, disminución de la coordinación y confusión. También se han observado mareos, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores y cefalea.

En raras ocasiones se han presentado informes de diskinesias inducidas por la fenitoína, entre las que se encuentran casos de corea, distonía, temblores y asterixis, similares a los inducidos por la fenotiazina y otras drogas neurolepticas.

Se observó polineuropatía periférica predominantemente sensorial en pacientes que habían recibido tratamiento prolongado con fenitoína.

- **Sistema Gastrointestinal:** con frecuencia y con intensidad moderada se han informado náuseas, vómitos, constipación, hepatitis tóxica y lesión hepática.

- **Sistema tegumentario:** las manifestaciones dermatológicas, en ocasiones acompañadas

de fiebre, han incluido erupciones cutáneas escarlatiniformes o morbiliformes. Una erupción cutánea (parecida al sarampión) es la más común; otros tipos de dermatitis se ven más raramente. Otras formas más serias que pueden ser fatales han incluido dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

- **Sistema hemopoyético:** en raras ocasiones se informaron complicaciones hemopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína. Estas complicaciones incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Se han presentado macrocitosis y anemia megaloblástica, de intensidad moderada, aunque estas condiciones responden habitualmente al tratamiento con ácido fólico.

Se ha informado linfadenopatía e incluso hiperplasia nodular linfática benigna, seudolinfoma, linfoma, y enfermedad de Hodgkin.

- **Sistema del tejido conectivo:** en raras ocasiones se han presentado informes de tosque-dad de los rasgos faciales, engrosamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertricosis y enfermedad de Peyronie de intensidad moderada.

- **Inmunológicas:** en raras ocasiones se han presentado casos de Síndrome de hipersensibilidad (que puede incluir, entre otros, síntomas tales como artralgias, eosinofilia, fiebre, disfunción hepática, linfadenopatía o rash), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías de la inmunoglobulina. Varios registros individuales han sugerido que puede haber un aumento, aunque todavía poco común, de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad, entre las que se encuentran la erupción cutánea (rash) y la hepatotoxicidad, en pacientes de raza negra.

Todos estos síntomas revierten con asistencia médica.

Contraindicaciones:

Contraindicada en pacientes que presentan hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Sobre dosis:

Hasta el presente no se conoce la dosis letal en niños. Se estima que la dosis letal en adultos es de 2 a 5 gramos. Los síntomas iniciales son nistagmus, ataxia y disartria. Otros signos son temblores, hiperreflexia, somnolencia, pesadez, letargo, habla arrastrada, visión borrosa, náuseas, vómitos. El paciente puede volverse comatoso o hipotónico. La muerte se debe a depresión respiratoria y circulatoria.

Casos en los que se ingirió una dosis 25 veces mayor que la dosis terapéutica con concentraciones séricas >100 mcg/mL se recuperaron completamente.

Tratamiento.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al centro asistencial más cercano o comunicarse con un Centro de Intoxicaciones:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330160

El tratamiento no es específico ya que no se conoce ningún antídoto.

Se debe emplear medidas de apoyo apropiadas. Puede considerarse hemodiálisis, ya que la fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. En el tratamiento de intoxicaciones severas en niños se ha usado la transfusión por exsanguineotransfusión total.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservar por debajo de los 40 °C, preferentemente entre 15 y 30 °C.

Presentación:

Envases con 120 ml.

Otras presentaciones:

Epmarin® 100 mg cápsulas: envase con 50 cápsulas.

Epmarin® inyectable: envase con 1 ampolla de 2 ml con 50 mg/ml.

Especialidad autorizada por el M.S.

Certificado N° 8.787

Elaborado por Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.,
bajo licencia exclusiva de Warner Lambert Co. USA
Sanabria 2353, CABA.

Dir. Téc.: Isaac Nisenbaum. Farmacéutico.

Última revisión: Febrero / 2000
53103-01 1-pm-g

Bajo Licencia W.L.



ELEA