

Epamin[®] Líquido

Fenitoína base

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA



FÓRMULA

Cada 100 ml contiene: Fenitoína base 2,5 g. Excipientes: glicerina; benzoato de sodio; alcohol etílico; azúcar; amarillo ocaso; ácido cítrico; esencia de banana; vainillina; silicato de aluminio y magnesio coloidal; esencia de naranja; polisorbato; carboximetilcelulosa; agua purificada. Contenido de alcohol: 0,402 % p/v.

Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante. Código ATC: N03AB02

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. Ascende 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.

POSOLÓGIA 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 necesarias 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 mg/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, debida 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 propugnado el uso de una dosis de ataque oral de Fenitoína en adultos que requieran 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 las hidantoínas.

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 éstas también son las drogas anticonvulsivantes que se recetan 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 intrínsecos 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 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 asimismo 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 irreversible. 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 viloxazina.

También se incluyen las siguientes clases de drogas: agentes analgésicos/antiinflamatorios (azapropazona, fenilbutazona, salicilatos), anestésicos (halotano), anticonvulsivantes (felbamato, succinimidas), agentes antifúngicos (anfotericina B, fluconazol, ketoconazol, micomazol, itraconazol), benzodiacepinas/agentes psicotrópicos (clordiazepóxido, diazepam, trazodona), bloqueadores de los canales de calcio y agentes cardiovasculares (amiodarona, diltiazem, nifedipina), 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/fluoroquinolonas (tales como la ciprofloxacina y la rifampicina), el abuso crónico de alcohol, diazóxido, reserpina, sucralfato, teofilina y vigabatrin. El clorhidrato de molindona contiene iones de calcio que interfieren con la absorción de la Fenitoína. Las tomas 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, fenotiazinas, 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 ciclosporina, el diazóxido, 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 (digitoxina, nifedipina, nimodipina, quinidina, verapamil), 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 yodo ligado a proteínas (PBI). También puede producir valores más bajos que los normales en las pruebas de dexametasona o de metirapona. La Fenitoína puede aumentar los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT). 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 esta relacionada con las dosis) se han informado nistagmus, ataxia, disartria arrastrada, disminución de la coordinación y confusión. También se han observado mareos, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motrices 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, pseudolinfoma, linfoma, y enfermedad de Hodgkin.

- **Sistema del tejido conectivo:** en raras ocasiones se han presentado informes de tosquedad de los rasgos faciales, engrosamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis 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.

SOBREDOSIS

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 hipotenso. 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.

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 exsangüineotransfusión total.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532**.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

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

Presentación:

Envases con 120 ml.

Otras presentaciones:

Epamin® 100 mg cápsulas: envase con 30, 60 y 90 cápsulas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 8.787.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Bajo licencia exclusiva de Warner Lambert Co. USA.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | elea.com**

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión: Febrero/2000



Epamin® Fenitoína Sódica

Cápsulas de liberación prolongada

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA



FÓRMULA

Epamin®. Cápsulas de liberación prolongada de 100 mg: cada cápsula contiene: Fenitoína Sódica (Difenilhidantoína Sódica) 100 mg. Excipientes: lactosa; talco; estearato de magnesio. **Este medicamento contiene Tartrazina como colorante, componente de las cápsulas de gelatina dura. Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante. Código ATC: N03AB02

INDICACIONES

La Fenitoína está indicada para el control de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y de las convulsiones parciales complejas (tónico-clónicas, del lóbulo temporal), y en la prevención y el tratamiento de convulsiones ocurridas durante o después de una neurocirugía. Para el ajuste de la dosis óptima sería necesario realizar determinaciones del nivel de Fenitoína sérica.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Fenitoína es una droga anticonvulsivante que puede utilizarse en el tratamiento de la epilepsia. El principal sitio de acción sería el área motora, donde inhibe la propagación de la crisis, posiblemente por promover la salida de sodio de las neuronas. La Fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad provocada por la estimulación repetida o provocada por cambios en el medio que alteran el gradiente de sodio de la membrana. Esto incluye la reducción de la potenciación postetánica a nivel sináptico. La pérdida de la potenciación postetánica evita que los focos de crisis cortical disparen otras descargas en las áreas corticales adyacentes. La Fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tronco del encéfalo responsables de la fase tónica de las crisis tónico-clónicas (gran mal).

Farmacocinética:

La Fenitoína es un ácido débil con limitada hidrosolubilidad, aún en el intestino. El compuesto tiene una absorción lenta, completa y algo variable luego de su administración oral. **Epamin®** cápsulas se caracteriza por una velocidad de absorción lenta y sostenida, la concentración máxima o pico plasmático ocurre entre las 4 y 12 horas, en contraste con las formulaciones de Fenitoína Sódica rápida USP, en las cuales el pico de absorción es más rápido y se encuentra entre la hora y media y las 3 horas, (ver Dosificación). La vida media plasmática promedio de la Fenitoína en el hombre es de 22 horas, con un rango que varía de 7 a 42 horas. Con las dosis recomendadas de 300 mg/día los niveles terapéuticos del estado estacionario se alcanzan por lo menos de 7 a 10 días después del inicio del tratamiento. La Fenitoína se distribuye rápidamente a todos los tejidos, tiene un volumen de distribución aparente de 0.6 L/Kg y está muy unida a las proteínas plasmáticas (90%), especialmente a la albúmina. Los niveles de Fenitoína libre pueden verse alterados en pacientes cuyas características de unión a las proteínas difieren de las normales. La Fenitoína se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en la saliva, en el semen, en la bilis y en la leche materna. La concentración de Fenitoína en el LCR, cerebro y saliva se aproxima al nivel de Fenitoína libre en el plasma. La Fenitoína se biotransforma en el hígado por medio del metabolismo oxidativo. La vía principal consiste en la 4-hidroxilación, que corresponde al 80% de todos los metabolitos. El CYP2C9 juega el papel más importante en el metabolismo de la Fenitoína, es aproximadamente un 90% del clearance intrínseco neto, mientras que el CYP2C19 tiene una participación menor en este proceso, 10% del clearance intrínseco neto. Esta contribución relativa del CYP2C19 al metabolismo de la Fenitoína puede, sin embargo, aumentar en presencia de concentraciones más altas de Fenitoína. Debido a que el sistema de citocromos hepático involucrados en la hidroxilación de la Fenitoína se satura con altas concentraciones séricas de Fenitoína, pequeños incrementos en las dosis de Fenitoína pueden aumentar su vida media y producir importantes aumentos en los niveles séricos, cuando éstos se hallan en el límite terapéutico más alto o por encima del mismo. El nivel sérico en el estado estacionario puede aumentar desproporcionadamente por un aumento de la dosificación del 10% o más, provocando intoxicación. Se ha observado que el clearance de Fenitoína se ve afectado por los inhibidores del CYP2C9, tales como fenilbutazona y sulfafenazol. También se ha observado que el clearance estaba alterado en pacientes a quienes se les administraron inhibidores del CYP2C19, como ticlopidina. La mayor parte de la Fenitoína se excreta en la bilis como metabolitos inactivos que luego son reabsorbidos del tubo digestivo y eliminados en la orina por medio de la filtración glomerular, pero la forma más importante de eliminación renal es la secreción tubular. Menos del 5% de la Fenitoína se excreta como el compuesto original. En la mayoría de los pacientes con dosificación fija se logra llegar a niveles séricos estables de Fenitoína, aunque entre los pacientes con dosis equivalentes puede existir una amplia variación de los niveles séricos de Fenitoína. Por lo general, los pacientes que tienen niveles séricos inusualmente bajos son los que no cumplen con el tratamiento o son hipermetabolizadores de Fenitoína. Los niveles infrecuentemente altos son consecuencia de hepatopatías, deficiencia enzimática congénita o interacciones medicamentosas que dan como resultado una interferencia metabólica. Los pacientes que presentan amplias variaciones en los niveles séricos de Fenitoína, a pesar de las dosis estándar, representan un problema clínico arduo. En dichos pacientes, las determinaciones del nivel sérico de Fenitoína pueden ser de gran utilidad. Como la Fenitoína se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas, los niveles de Fenitoína libre pueden estar alterados en pacientes en los cuales las características de unión a las proteínas difieren de las normales. Cuando la determinación de los niveles séricos de Fenitoína resulta necesaria, se deberán obtener las muestras por lo menos 7 a 10 días después del inicio del tratamiento, o después de un cambio de la dosis, o después del agregado o eliminación de alguna otra droga en su régimen de dosificación. Para que la determinación sea el reflejo del nuevo estado estacionario. Los niveles plasmáticos en el valle, determinados antes de la nueva programación de la dosis, brindan la información sobre si está en el rango terapéutico y confirman el cumplimiento del paciente. Los niveles en el pico, obtenidos en el momento en que se espera la concentración máxima, indican el umbral de cada persona para la aparición de efectos colaterales relacionados con la dosificación. Para el caso de **Epamin®** cápsulas los niveles en el pico ocurre entre las 4 y 12 horas luego de la administración. El control óptimo de las convulsiones sin signos clínicos de toxicidad ocurre con concentraciones entre 10-20 mg/ml, sin embargo, en algunos casos de epilepsia tónico-clónicas leves pueden ser controladas con niveles séricos menores.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las cápsulas de **Epamin®** y la solución inyectable están formuladas con la sal sódica de la Fenitoína. La forma del ácido libre de Fenitoína se utiliza en las suspensiones de Fenitoína. Debido a que se produce un aumento de aproximadamente 8% en la concentración de la Fenitoína en las formulaciones preparadas con el ácido libre en comparación con las de la sal

sódica, puede ser necesario realizar ajustes de la dosificación y controlar los niveles séricos al pasar de un producto formulado con el ácido libre a otro formulado con la sal sódica, y viceversa (ver Precauciones). La dosificación de Fenitoína deberá ser individualizada para proporcionar el máximo beneficio terapéutico. En algunos casos se deberá realizar la determinación del nivel sérico de la droga para poder realizar los ajustes óptimos en la dosificación, los niveles séricos clínicamente efectivos son 10-20 µg/ml. Con las dosis recomendadas, se necesita de un período de 7 a 10 días para lograr el estado estacionario de los niveles séricos de Fenitoína, por lo cual los cambios en la dosificación (aumentos o disminuciones) no deberán realizarse a intervalos menores de siete a diez días.

Dosificación para adultos: los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con una cápsula de 100 mg de **Epamin®** de liberación prolongada, tres veces al día, y la dosis luego puede ser ajustada a los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis satisfactoria de mantenimiento debe ser tres a cuatro cápsulas (300-400 mg) diarias. Se puede realizar un incremento a seis cápsulas diarias, si es necesario.

Dosificación pediátrica: inicialmente 5 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas en forma pareja, con la subsecuente dosificación individualizada, hasta un máximo de 300 mg diarios. La dosis diaria de mantenimiento recomendada es, generalmente, de 4 a 8 mg/kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes pueden necesitar la dosis mínima para adultos (300 mg/día). Si la dosis no puede dividirse en forma equivalente, la dosis mayor deberá suministrarse antes de irse a dormir.

CONTRAINDICACIONES

La Fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la Fenitoína, a otras hidantoínas o a cualquier componente de la fórmula.

ADVERTENCIAS

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs). Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones. Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (Riesgo relativo ajustado 1,8, IC 95%:1,2, 2,7). El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de los DAEs sobre el suicidio consumado. Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida. Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento o la aparición de ideas y comportamientos suicidas. La Fenitoína no debe interrumpirse en forma abrupta, debido a la posibilidad de aumento en la frecuencia de las crisis, incluyendo el estado epiléptico. Cuando según el criterio médico, se requiera una reducción de la dosis, interrupción o sustitución de la Fenitoína por otro anticonvulsivante alternativo, se deberá suspender la Fenitoína en forma gradual. Sin embargo, si se produce una reacción alérgica o de hipersensibilidad, puede resultar necesaria la sustitución rápida a un tratamiento alternativo. En este caso, el tratamiento alternativo debe consistir en una droga anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas. Existen una cantidad de informes que sugieren la relación entre la Fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), que incluyen hiperplasia benigna de los nódulos linfáticos, seudolinfoma, linfoma, y la enfermedad de Hodgkin. A pesar de que no se ha establecido una relación causa-efecto, la aparición de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar tal estado de otros tipos de patología de los nódulos linfáticos. La participación de los nódulos linfáticos puede producirse con o sin síntomas que se asemejen a la enfermedad sérica, por ejemplo: fiebre, sarpullido y compromiso hepático. En todos los casos de linfadenopatía se recomienda realizar seguimiento durante un período prolongado, se tratará de controlar las crisis usando drogas anticonvulsivantes alternativas. La ingestión aguda de alcohol puede aumentar los niveles séricos de Fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol puede disminuirlos. Dado que existen informes aislados que asocian a la Fenitoína con la exacerbación de la porfiria, se deberá tener precaución al utilizar este medicamento en pacientes con esa enfermedad.

PRECAUCIONES

El hígado constituye el lugar principal de biotransformación de la Fenitoína. Los pacientes con disfunción hepática, los pacientes mayores y aquellos gravemente enfermos pueden presentar signos precoces de toxicidad. Un porcentaje pequeño de las personas tratadas con Fenitoína metabolizan la droga lentamente. El metabolismo lento puede deberse a una capacidad enzimática limitada y/o a la falta de inducción del metabolismo, esto parece estar determinado genéticamente. La Fenitoína deberá interrumpirse si aparece exantema (ver Advertencias). Si el exantema es exfoliativo, purpúrico, o ampolloso, o si es lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, o si se sospecha una necrólisis epidérmica tóxica, se deberá interrumpir la utilización de esta droga y se deberá considerar el uso de un tratamiento alternativo (ver Reacciones adversas). Si el exantema es de tipo más leve (del tipo del sarampión o escarlatiniforme), el tratamiento podrá proseguir una vez que el exantema hubiera desaparecido por completo. Si el exantema reaparece cuando se reinicia el tratamiento, la Fenitoína queda contraindicada. La Fenitoína y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad previamente. Se debe tener especial precaución si se utilizan compuestos de estructura similar en estos pacientes (tipo barbitúricos, succinimidas, oxazolindionas y compuestos relacionados). Se ha informado la aparición de hiperglucemia como resultado de los efectos inhibitorios de la droga sobre la liberación de insulina. La Fenitoína también puede elevar los niveles séricos de glucosa en pacientes diabéticos. Se ha asociado osteomalacia con el tratamiento con Fenitoína y se considera que se debe a la interferencia de la Fenitoína con el metabolismo de la vitamina D. La Fenitoína no está indicada para convulsiones debido a hipoglucemia u otras causas metabólicas. Según se indique, se deberá realizar el diagnóstico adecuado. La Fenitoína no es efectiva para las crisis de ausencia (petit mal). Si se presentan convulsiones mixtas tipo tónico-clónicas (gran mal) y crisis de ausencia (petit mal), hará falta un tratamiento combinado de drogas para cubrir ambos tipos de convulsiones. Los niveles séricos de Fenitoína sostenidos por encima del rango óptimo pueden producir estados de confusión conocidos

como “delirio”, “psicosis”, o “encefalopatía”, o disfunción cerebelosa raramente irreversible. Por lo tanto, ante el primer signo de toxicidad aguda, se recomienda determinar los niveles séricos de la droga. Si los niveles séricos son muy altos, se indica una reducción de la dosis de Fenitoína, y si los síntomas persisten se recomienda interrumpir el tratamiento con Fenitoína.

INTERACCIONES CON DROGAS

Hay varias drogas que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína o que la Fenitoína podría alterar. Las determinaciones de concentraciones de Fenitoína sérica son de gran ayuda cuando se sospechan interacciones medicamentosas. Las interacciones más comunes se enumeran a continuación:

1- Drogas que pueden aumentar potencialmente los niveles séricos de Fenitoína: ingestión aguda de alcohol, amiodarona, cloranfenicol, clordiazepóxido, diazepam, dicumarol, disulfiram, estrógenos, antagonistas H2, halotano, isoniazida, metilfenidato, fenotiazidas, fenilbutazona, salicilatos, succinimidas, sulfonamidas, tolbutamida, trazodona. Varias drogas pueden aumentar los niveles séricos de Fenitoína, ya sea por la disminución de su índice de metabolismo por los sistemas enzimáticos hepáticos CYP450 y 2C19 (por ej.: dicumarol, disulfiram, omeprazol, ticlopidina), o por competir por los sitios de unión a las proteínas (por ej.: salicilatos, sulfisoxazol, tolbutamida), o por una combinación de ambos procesos (por ej.: fenilbutazona, valproato sódico).

2- Drogas que pueden disminuir potencialmente los niveles séricos de Fenitoína: carbamazepina, uso crónico de alcohol, reserpina y sucralfato. También, las formulaciones farmacéuticas que contienen iones calcio como molindona y algunos antiácidos pueden interferir con la absorción de Fenitoína. Por esta razón los momentos de ingestión de la Fenitoína y de las formulaciones con calcio deben alternarse para evitar problemas de absorción.

3- Drogas que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de Fenitoína: carbamazepina, fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico. De modo similar, el efecto de la Fenitoína sobre los niveles séricos de carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico, y valproato sódico es impredecible.

4- A pesar de que no constituye una verdadera interacción, los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar las convulsiones en pacientes susceptibles, por lo tanto la dosificación de Fenitoína puede necesitar un ajuste.

5- Drogas que ven alterada su eficacia por la Fenitoína: corticoides, anticoagulantes cumarínicos, digitoxina, doxiciclina, estrógenos, furosemida, anticonceptivos orales, quinidina, rifampicina, teofilina y vitamina D.

Interacciones de la droga con alimentación enteral/preparados nutricionales: los informes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales tienen niveles plasmáticos de Fenitoína menores a los esperados. Por lo tanto, se sugiere no administrar Fenitoína en forma concomitante con las preparaciones de alimentación enteral. En estos pacientes podría resultar necesario un control más frecuente de los niveles séricos de Fenitoína, ver precauciones.

Interacciones entre la droga y los análisis de laboratorio: la Fenitoína puede producir disminución en los niveles séricos de iodo unido a proteínas. También, puede producir una disminución de los valores normales en las pruebas de la dexametasona o metirapona. La Fenitoína puede incrementar los niveles séricos de glucosa, de fosfatasa alcalina, y de gama glutamil transpeptidasa (GGT). La Fenitoína también puede afectar las determinaciones del metabolismo del calcio sanguíneo y del azúcar en sangre.

Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo: existen una cantidad de informes los cuales sugieren una asociación entre el uso de drogas anticonvulsivantes en las mujeres epilépticas con una mayor incidencia de defectos de nacimiento en los niños nacidos de estas mujeres. La información es mayor para la Fenitoína y el fenobarbital, pero también son éstas las drogas anticonvulsivantes más comúnmente prescritas. Hay informes menos sistemáticos que parecen indicar que existe una posible asociación similar con el uso de todas las drogas anticonvulsivantes conocidas. Sin embargo, los informes que sugieren una mayor incidencia de defectos de nacimiento en hijos de pacientes epilépticas tratadas con anticonvulsivantes no pueden considerarse adecuados para confirmar una relación causa y efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos para la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de las drogas en seres humanos. Los factores genéticos y hasta la epilepsia misma pueden ser más importantes que el tratamiento con drogas para provocar defectos de nacimiento. La gran mayoría de madres que toman medicamentos anticonvulsivos dan a luz hijos normales. Es importante destacar que las drogas anticonvulsivantes no deben interrumpirse en pacientes a quienes la droga se administra para evitar crisis importantes, debido a la alta posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y riesgo de vida. En casos aislados, en los que la gravedad y frecuencia de las crisis son tales que la interrupción del medicamento no significa una amenaza seria para el paciente, se puede considerar la interrupción de la droga antes del embarazo y durante el mismo, aunque no se puede afirmar con ninguna certeza que hasta las crisis más leves no puedan constituir algún riesgo para el embrión o para el feto en desarrollo. El médico tratante deberá ponderar estos factores para elegir el tratamiento y aconsejar a mujeres epilépticas embarazadas y con maternidad potencial. Además de los informes de la mayor incidencia de malformaciones congénitas, tales como labio leporino, fisura palatina y malformaciones cardíacas en hijos de mujeres que ingerían Fenitoína y otras drogas anticonvulsivantes, existen informes más recientes de un síndrome de hidantoína fetal. Consiste en una deficiencia del crecimiento prenatal, microcefalia y deficiencia mental en hijos de madres que han ingerido Fenitoína, barbitúricos, alcohol, o trimetadiona. Sin embargo, estas características están relacionadas entre sí y se asocian con frecuencia al retardo de crecimiento intrauterino debido a otras causas. Existen informes aislados de neoplasias malignas, que incluyen el neuroblastoma, en niños cuyas madres habían recibido Fenitoína durante el embarazo. Durante el embarazo en una alta proporción de pacientes se produce un aumento en la frecuencia de las crisis debido a alteraciones en la absorción o al metabolismo de la Fenitoína. Las determinaciones periódicas de los niveles séricos de Fenitoína son particularmente valiosas para el manejo de una paciente epiléptica embarazada, como guía hacia un adecuado ajuste de la dosificación. Probablemente, después del parto, se indicará la restauración de la dosificación original. En bebés nacidos de madres epilépticas tratadas con fenobarbital y/o Fenitoína, se han informado defectos en la coagulación neonatal dentro de las primeras 24 horas. La vitamina K puede evitar o corregir este defecto, se ha recomendado para la madre antes del parto y para el bebé después del nacimiento.

Uso durante la lactancia: no se recomienda que las madres que toman Fenitoína amamenten a sus niños, debido a que la Fenitoína se secreta, en bajas concentraciones, en la leche materna. La concentración de Fenitoína en la leche materna es aproximadamente un tercio de la concentración plasmática materna correspondiente.

Efectos sobre la conducción y el uso de máquinas: se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan vehículos ni que utilicen maquinaria potencialmente peligrosa, hasta que se sepa que si esta droga no afecta su capacidad para involucrarse en estas actividades.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Los pacientes tratados con Fenitoína deben ser informados acerca de la importancia de cumplir estrictamente con la dosificación prescrita. Deben informar a sus médicos sobre cualquier estado durante el cual les resulte imposible ingerir la droga en forma oral, tal como fue indicada (por ej.: cirugía, etc.). También es importante que los pacientes siempre informen a su médico qué formulación de Fenitoína están tomando, no se aconseja que se efectúen cambios no justificados. Si por alguna razón, va a cambiar **Epamin®** por otra formulación o

viceversa, será necesario que controle los niveles plasmáticos de Fenitoína antes y luego del reemplazo y esté en estrecho contacto con su médico ante cualquier síntoma de toxicidad o falla terapéutica. No usar drogas y/o de bebidas alcohólicas sin consultar previamente con su médico. Ante cualquier exantema cutáneo avisar a su médico. Es importante mantener una buena higiene bucal para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Reacciones Adversas

Organismo en general: reacción anafiláctica y anafilaxis.

Sistema nervioso central: las manifestaciones más comunes informadas con el tratamiento con Fenitoína se refieren a este sistema y por lo general, están relacionadas con la dosis. Éstas incluyen nistagmo, ataxia, dicción arrastrada, disminución de la coordinación y confusión mental, (ver Advertencias). También se han observado mareos, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, cefaleas, parestesia y somnolencia. También se han informado casos aislados de disquinesias inducidas por la Fenitoína, que incluyen corea, distonía, temblor y asterixis, similar a las inducidas por la fenotiazina y otras drogas neurolépticas. Se ha observado polineuropatía periférica predominantemente sensorial en pacientes que recibían tratamiento prolongado con Fenitoína.

Sistema del tejido conectivo: aspereza de los rasgos faciales, dilatación de los labios, hiperplasia gingival y enfermedad de Peyronie.

Sistema Hematopoyético: se han informado complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de Fenitoína, que incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, y pancitopenia, con un sin supresión de la médula ósea. También se informó de macrocitosis y anemia megaloblástica que responden a la terapia con ácido fólico. Se ha informado también linfadenopatía, incluyendo hiperplasia benigna de nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (ver Advertencias).

Inmunología/hepatología: síndrome de hipersensibilidad (que puede incluir síntomas como artralgia, eosinofilia, fiebre, disfunción hepática, linfadenopatías o rash), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías de la inmunoglobulina. (ver Advertencias). Se han informado casos de hepatotoxicidad aguda con Fenitoína, que incluyen casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda (ver Precauciones). Estos incidentes se han asociado con un síndrome de hipersensibilidad que presenta fiebre, erupciones cutáneas y linfadenopatía, y se producen, por lo general, dentro de los primeros dos meses de tratamiento. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, exantema, ictericia, hepatomegalia, niveles elevados de transaminasas séricas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda causada por la Fenitoína varía desde una pronta recuperación a desenlaces fatales. En estos pacientes que presentan hepatotoxicidad aguda, la Fenitoína debe interrumpirse inmediatamente y no volver a administrarse. Varios informes sobre distintos casos han sugerido un aumento en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en pacientes negros, que incluyen exantema y hepatotoxicidad.

Aparato gastrointestinal: náuseas, vómitos, constipación, hepatitis tóxica y lesión hepática, (ver Precauciones).

Sistema tegumentario: manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas por fiebre, que incluyeron exantemas escarlatiniformes o morbiliformes. El exantema morbiliforme es el más común; es más raro ver otros tipos de dermatitis. Otras formas más graves que hasta pueden ser fatales incluyeron dermatitis ampollosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias).

Sentidos especiales: disgeusia.

Sistema cardiovascular: periarteritis nodosa.

Sobredosis

La dosis letal de Fenitoína en adultos se estima en 2 a 5 gramos, no se conoce la dosis letal en niños. Los síntomas iniciales son nistagmo, taxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, sopor, letargo, dicción arrastrada, visión borrosa, náuseas y vómitos. El paciente puede ponerse comatoso e hipotenso. La muerte se produce por depresión respiratoria o circulatoria. Existen diferencias notables entre los individuos con respecto a los niveles séricos de Fenitoína en los que puede producirse la toxicidad. El nistagmo sobre la mirada lateral aparece, por lo general, a 20 mg/ml y la ataxia a 30 mg/ml. La disartria y el letargo se producen cuando las concentraciones séricas son > 40 mg/ml, aunque se han informado pacientes con concentraciones de hasta 50 mg/ml sin evidencia de toxicidad. La ingestión de una dosis 25 veces mayor que la dosis terapéutica, con una concentración sérica por encima de 100 mg/ml, ha tenido recuperación total.

Tratamiento

El tratamiento no es específico, dado que no existe antídoto conocido. Se deberá observar el funcionamiento adecuado de los sistemas respiratorio y circulatorio, y se deberán tomar medidas apropiadas de apoyo. Se puede considerar la hemodilisis debido a que la Fenitoína no está completamente ligada a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado exanguinotransfusión total para el tratamiento de intoxicación grave en pacientes pediátricos.

En casos de sobredosis agudas se deberá tener en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluido el alcohol. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al centro asistencial más cercano o comunicarse con un Centro de Intoxicaciones:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MEDICO SIN CONSULTARLO.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en sitio seco, protegido de la luz, por debajo de los 40°C, preferentemente entre 15°C y 30°C.

EPAMIN® FUE DECLARADO BIOEQUIVALENTE CON DILANTIN® (PARKE DAVIS – USA) POR DISPOSICIÓN ANMAT 6735/2003.

Presentaciones

Epamin® Cápsulas de liberación prolongada - 100 mg: envases con 30, 60 y 90 cápsulas.
Otras presentaciones: **Epamin®** Líquido: envases con 120 ml.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 8.787.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.
Elaborado por Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina, bajo licencia exclusiva de Warner Lambert Co. USA.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica: 0800-333-3532 | elea.com

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille, para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión: Octubre/2009

