

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FENITOÍNA ALTAN 50 mg/ml Solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fenitoína (D.O.E) (como fenitoína sódica), 50 mg/ml.

Excipiente con efecto conocido: Alcohol etílico (Etanol), 0,51 ml.

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

Descripción general

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 min 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.

Población pediátrica

Status epiléptico

Neonatos: dosis de carga de 15-20 mg/kg en dosis única suelen producir concentraciones plasmáticas terapéuticas (10-20 µg/ml). La velocidad de inyección debe ser inferior a 0,5-1 mg/kg/min.

Las dosis de mantenimiento se deben comenzar 12 horas después con 5 mg/kg/día vía intravenosa repartidas en dos dosis. Habitualmente 4-8 mg/kg/día en dos dosis (algunos pacientes requieren 3 dosis).

Niños pequeños: dosis de carga de 15-20 mg/kg en perfusión intravenosa, diluido en suero salino fisiológico a ritmo inferior a 1-3 mg/kg/min. No superar la dosis de 50 mg/min.

Las dosis de mantenimiento se deben comenzar 24 horas después con 5-10 mg/kg/día vía intravenosa repartidos en dos dosis. Máximo 1500 mg/día.

Crisis tónico-clónicas

Neonatos: dosis de 4-8 mg/kg/día repartidas en 2-3 dosis según respuesta clínica.

Niños pequeños: dosis de carga si antes no tomaba fenitoína de 15-20 mg/kg vía intravenosa, si ya estaba en tratamiento, dosis según los niveles plasmáticos y dosis habitual.

Las dosis de mantenimiento serán de 5 mg/kg/día repartidos en 2-3 dosis. Máximo 300 mg/día.

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.

Población pediátrica

Niños pequeños: dosis de carga 15 mg/kg en tres dosis: 1/2 dosis inicialmente, 1/4 dosis a las 8 horas y 1/4 dosis a las 16 h, seguido de dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día repartidas en 3 dosis (una cada 8 h) es decir a las 24, 32, 40 h y sucesivas.

Arritmias

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

Población pediátrica

Niños pequeños: dosis inicial de carga de 1,25 mg/kg en infusión intravenosa intermitente, cada 5 min hasta un total de 15 mg/kg. Las dosis de mantenimiento serán de 5-10 mg/kg/día repartidas en 2-3 dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, se debe reducir la dosis total así como 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 al principio activo o algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Por sus efectos en la automaticidad ventricular, está contraindicado en bradicardia sinusal, bloqueo sinoatrial, bloqueo A-V de segundo y tercer grado y en 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.

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.

La exposición a las hidantoínas antes del parto puede producir un aumento del riesgo de hemorragia que ponga en peligro la vida del neonato así como en la madre conlleva a un aumento de hemorragia durante el parto.

Este medicamento contiene 10% de etanol en volumen (alcohol), esto es hasta 157,8 mg por ampolla de 2 ml y hasta 394,5 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.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

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 Altan

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 Altan debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo del SSJ o 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 Altan, Fenitína Altan no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

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, 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.

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, con una incidencia mayor en los pacientes menores de 23 años. Asimismo se puede producir un aumento de la incidencia de infecciones microbianas y hemorragia gingival debido a los efectos leucopénicos de los anticonvulsivos del grupo hidantoína. En estos casos deben posponerse las intervenciones dentales hasta que los recuentos sanguíneos vuelvan a ser normales.

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 ALTAN 50 mg/ml Solución inyectable.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 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 la dosis de fenitoína.

El tratamiento combinado con fenitoína sódica 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, digoxina, 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. Fertilidad, embarazo y lactancia

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, debiendo evaluarse 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 necesaria 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.

Lactancia

No se recomienda la lactancia materna en mujeres que toman este fármaco, pues la fenitoína parece ser que se excreta por la leche materna en bajas concentraciones.

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 el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Cuando se administra rápidamente puede aparecer hipotensión.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Trastornos cardiacos: 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.

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

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, estreñimiento y daño hepático.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Rash cutáneo morbiliforme o escarlatiforme a veces con fiebre, dermatitis exfoliativas, lupus eritematoso. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves de frecuencia muy rara: síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.4).

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

Trastornos muscoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Aspereza de las facciones, ensanchamiento de los labios, hiperplasia gingival y enfermedad de Peyronie.

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

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

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

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

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 cual 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 de soporte adecuadas. 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

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, derivados de la Hidantoína, código ATC: N03AB

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 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

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 10%, 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 (envase normal) y de 50 ampollas inyectables (envase clínico).
- Ampollas de vidrio tipo I de 2 ml conteniendo 100 mg de fenitoína (sódica) (50 mg/ml), envases de 1 ampolla (envase normal) y de 50 ampollas inyectables (envase clínico).

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: 29 Mayo 2003
Fecha de la última renovación: Mayo 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2014