

1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FENITOÍNA RUBIÓ 50 mg/ml solución inyectable

2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fenitoína sódica, 50 mg/ml.

Cada ampolla de 2 ml contiene 100 mg de fenitoína sódica.

Cada ampolla de 5 ml contiene 250 mg de fenitoína sódica.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ampolla de 2 ml contiene 0,2 ml de etanol y 0,8 ml de propilenglicol (E-1520).

Cada ampolla de 5 ml contiene 0,5 ml de etanol y 2 ml de propilenglicol (E-1520).

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

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

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

Hipersensibilidad a fenitoína o a las hidantoínas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 10% de etanol que se corresponde con una cantidad de 160 mg por ampolla de 2 ml y con una cantidad de 400 mg por ampolla de 5 ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

Este medicamento contiene 830,4 mg de propilenglicol en cada ampolla de 2 ml y 2076 mg en cada ampolla de 5 ml.

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

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

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

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.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (NET) asociadas al uso de Fenitoína Rubió 50 mg/ml solución inyectable

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 Rubió 50 mg/ml solución inyectable 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 Rubió 50 mg/ml solución inyectable, Fenitoína Rubió 50 mg/ml solución inyectable 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 aumentar los niveles séricos de glucosa en diabéticos.

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

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

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 Fertilidad, 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 leche materna.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Siguiendo las pautas de dosificación y las instrucciones recomendadas la administración de fenitoína es segura y eficaz sin que aparezcan generalmente efectos secundarios. Los principales signos de toxicidad asociados con la administración intravenosa de fenitoína son colapso cardiovascular y/o depresión del sistema nervioso central. Cuando se administra rápidamente puede aparecer hipotensión.

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

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

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

Muy Frecuentes (>1/10)

Trastornos cardiovasculares: hipotensión (evitar la administración rápida).

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

Frecuentes (>1/100, <1/10)

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento.

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

Raras (>1/10.000, <1/1.000)

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

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

Trastornos hepatobiliares: daño hepático.

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

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

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

Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico: Lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis tóxica.

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

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

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 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

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la hidantoína, código ATC: N03A B02. 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

	DL ₅₀	
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 Lista de excipientes

Etanol, propilenglicol (E-1520), 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 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 requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Fenitoína Rubió 50mg/ml se presenta en los siguientes formatos:

- Fenitoína Rubió 250 mg/5ml (50 mg/ml), envases de 1 ampolla y de 50 y 100 ampollas inyectables (Envases Clínicos).
- Fenitoína Rubió 100 mg/2ml (50 mg/ml), envases de 1 ampolla y de 50 y 100 ampollas inyectables (Envases Clínicos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Sólo deberán utilizarse las soluciones transparentes que permanezcan libres de turbidez 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 realizará de acuerdo con la normativa local.

7.- TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios RUBIÓ, S.A.
Industria, 29
Polígono Industrial Comte de Sert
08755 Castellbisbal –Barcelona
España

8.- NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Número de registro 56.245

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

Primera autorización: 17/07/1984; última revalidación: octubre de 2008

10.-FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2020