

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	antepil ® (Fenitoína sódica)
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	250 mg/5mL
Presentación:	Estuche por 100 ampolletas de vidrio ámbar con 5 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO, MONTEVIDEO, URUGUAY.
Fabricante, país:	LABORATORIO FÁRMACO URUGUAYO, MONTEVIDEO, URUGUAY.
Número de Registro Sanitario:	037-17D1
Fecha de Inscripción:	7 de abril de 2017
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Fenitoína sódica	250,00 mg
propilenglicol	2,0 mL
propilenglicol	
alcohol absoluto	
hidroxido de sodio para ajuste de pH	
Plazo de validez:	18 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30° C.

Indicaciones terapéuticas:

Antiepiléptico. Antiarrítmico.

Estado de mal epiléptico. Crisis generalizadas tónico-clónicas. Crisis parciales simples o complejas. Se utiliza como profilaxis de crisis luego de neurocirugía o traumatismo encéfalo-craneano.

Contraindicaciones:

Antiepiléptico. Antiarrítmico.

Estado de mal epiléptico. Crisis generalizadas tónico-clónicas. Crisis parciales simples o complejas. Se utiliza como profilaxis de crisis luego de neurocirugía o traumatismo encéfalo-craneano.

Precauciones:

Insuficiencia hepática, ancianos, insuficiencia renal, porfiria.

No ingerir alcohol.

En pacientes con hipoalbuminemia de cualquier etiología, la fracción libre de difenilhidantoína estará incrementada y podrá determinar un incremento de la respuesta farmacológica. No deberá discontinuarse el uso de difenilhidantoína en forma abrupta debido al riesgo de desencadenar convulsiones.

Debe utilizarse con extrema precaución en caso de hipotensión o falla cardíaca severa.

Antepil solución inyectable se administra en infusión intravenosa lenta, diluido en suero fisiológico, a un ritmo de infusión uniforme que no supere los 50 mg/minuto. En pacientes pediátricos, el ritmo de infusión no debe ser superior de 1-3 mg/kg/minuto.

Se recomienda la monitorización del ritmo cardíaco y la presión arterial cuando se utiliza Antepil solución inyectable. En caso de bradicardia o hipotensión, se debe disminuir el ritmo de infusión o interrumpir la administración. Luego de la administración de Antepil se debe lavar la vena con suero fisiológico con objeto de disminuir la irritación venosa local. Es deseable y en algunos casos necesaria, la monitorización de los niveles plasmáticos de la/las drogas antiepilépticas administradas siendo el nivel plasmático eficaz de difenilhidantoína de 10 a 20 mcg/mL. En caso de hipoalbuminemia o insuficiencia renal se recomienda realizar el tratamiento monitorizando los niveles de difenilhidantoína libre (o utilizando ecuaciones para concentración de difenilhidantoína ajustada en caso de no disponer de determinación de difenilhidantoína libre).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En caso de insuficiencia hepática severa el aclaramiento de difenilhidantoína puede estar reducido.

El uso crónico se asocia con disminución de densidad ósea por lo que deberán realizarse los controles pertinentes y eventualmente suplementar con calcio y vitamina D cuando sea conveniente.

Pueden ocurrir reacciones cutáneas severas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con compromiso especialmente de piel, hepático y adenopatías.

Puede incrementar el riesgo de ideación suicida.

Existe riesgo asociado al uso de difenilhidantoína de desarrollar alteraciones hematológicas tales como neutropenia, anemia, trombocitopenia, aplasia medular. Este riesgo es mayor si se utiliza en pacientes con antecedentes de patología hematológica.

La difenilhidantoína disminuye el efecto terapéutico de anticonceptivos orales en base a estrógenos y/o progestágenos por lo que se recomienda utilizar métodos anticonceptivos alternativos.

Deberá proscribirse el consumo de etanol ya que inhibe la metabolización de difenilhidantoína e incrementa la depresión del sistema nervioso central.

Efectos indeseables:

Si la administración intravenosa se realiza de forma rápida puede observarse: hipotensión, depresión del sistema nervioso central, arritmias y trastornos de la conducción intraventricular.

Es posible observar irritación o flebitis así como necrosis en el sitio de inyección debido a la alcalinidad de la droga.

Otros efectos adversos que pueden observarse con el uso continuado de difenilhidantoinato de sodio son: anorexia, cefalea, astenia, insomnio, náuseas, vómitos, constipación, visión borrosa, nistagmo, diplopía, ataxia. En ocasiones aparece hiperplasia gingival e hirsutismo. Otros efectos adversos que pueden presentarse son: déficit de ácido fólico, neuropatía, hiperglicemia, déficit de vitamina D, bradicardia, arritmia e hipotensión, erupción cutánea. Excepcionalmente pueden aparecer trastornos hematológicos (trombocitopenia, neutropenia, anemia, pancitopenia), lupus eritematoso, hepatitis medicamentosa. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Existe riesgo de hipoprotrombinemia en recién nacidos de madres tratadas con difenilhidantoinato de sodio durante el embarazo.

Posología y método de administración:

Infusión intravenosa lenta. La misma se administra a un ritmo de infusión uniforme que no supere los 50 mg/minuto en adultos. En pacientes pediátricos, el ritmo de infusión no debe ser superior de

1-3 mg/kg/minuto. Para su administración, Antepil solución inyectable se debe diluir en suero fisiológico (solución de cloruro de sodio al 0.9%) a una concentración cercana a 5 mg/mL. Se recomienda la administración con utilización de filtro de 0,22-0,5 micras debido al riesgo de precipitación de la solución. Se recomienda evitar la administración a través de pequeñas venas debido al riesgo de irritación, flebitis o necrosis local. Una vez administrado el producto, deberá lavarse la vena con suero fisiológico.

Posología

Estado de mal epiléptico:

Se requiere una dosis de carga según el siguiente esquema:

-Niños y adultos: 15-20 mg/kg

-Recién nacidos: 8-12 mg/kg

Luego de finalizada la carga, la dosis de mantenimiento habitual, por vía intravenosa en adultos es de 125 mg cada 8 horas. La primera dosis se administra a las 8 horas de finalizada la carga.

En el estado de mal epiléptico suele administrarse conjuntamente con otro fármaco antiepiléptico como una benzodiazepina o un barbitúrico.

Durante la administración, se debe monitorizar la presión arterial (riesgo de hipotensión) y el ECG (riesgo de arritmias).

Como profilaxis en neurocirugía o traumatismo encéfalo-craneano:

-Si el paciente no recibía previamente difenilhidantoína, se utiliza el mismo esquema terapéutico que en el estado de mal epiléptico (carga seguida de mantenimiento con ajustes de acuerdo a las concentraciones plasmáticas de difenilhidantoína).

-Si el paciente recibía previamente difenilhidantoína por vía oral, la dosis carga es de 9 mg/kg en adultos.

Cardiología:

Como antiarrítmico tiene indicación particularmente en las arritmias inducidas por intoxicación digitálica. En este caso se utiliza en dosis sugerida de 3.5 a

5 mg/kg administrado por infusión intravenosa lenta a un ritmo que no supere los 50 mg/minuto. Esta dosis puede repetirse de ser necesario.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Difenilhidantoína es un potente inductor enzimático (de CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4). También es sustrato mayor de CYP2C19 y CYP2C9. Debido a que estos pasos enzimáticos integran vías de metabolización de múltiples fármacos, puede verse alterado el metabolismo de diversos fármacos y a la vez éstos inducir modificaciones en la metabolización de difenilhidantoína. Deberá evaluarse cada interacción en particular previo a iniciar un nuevo fármaco en asociación con Antepil para definir la posibilidad de utilizarlo o si se requieren ajustes en la dosificación. Deberá prestarse especial precaución a las interacciones con antibióticos, antiretrovirales, anticoagulantes, corticoesteroides, quinidina, hormonas sexuales incluyendo los anticonceptivos orales y agentes antineoplásicos.

A continuación se describen algunas interacciones relevantes.

Los antifúngicos azólicos pueden incrementar las concentraciones séricas de difenilhidantoína y la difenilhidantoína puede disminuir los niveles séricos de antifúngicos. Los inhibidores de los canales de calcio pueden incrementar las concentraciones de difenilhidantoína. Puede disminuir las concentraciones de caspofungina. Puede incrementar el metabolismo de ciclosporina. El uso de ácido fólico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de difenilhidantoína. Puede interaccionar con diversos fármacos antineoplásicos y verse alterada la concentración de difenilhidantoína y/o del agente antineoplásico. Entre los fármacos en los cuales puede observarse interacción significativa se encuentran: bosutinib, bleomicina, busulfán, capecitabina, dasatinib, etopósido, fluorouracilo, gefitinib,

ifosfamida, imatinib, irinotecan, metotrexate, nilotinib, platinos, pomalidomida, sunitinib, tenipósido, vincristina. Los neurolépticos fenotiazínicos y los antidepresivos tricíclicos pueden disminuir la actividad antiepiléptica. Puede incrementar el metabolismo de paracetamol e incrementar el riesgo de hepatotoxicidad. Puede incrementar la incidencia de efectos adversos asociados al uso de litio. Ocurren interacciones con el uso concomitante de agentes antiepilépticos pero son variables en sus efectos y difíciles de predecir.

Puede ocurrir una elevación en los niveles de difenilhidantoína libre cuando se administran fármacos que compiten por los sitios de unión a proteínas.

La mayoría de las interacciones mencionadas se refieren a la administración prolongada de difenilhidantoína y no su uso en urgencia.

Puede ser peligroso utilizar drogas hipotensoras o que deprimen el miocardio concomitantemente con Antepil solución inyectable.

Incompatibilidad

Debido al riesgo de precipitación de la droga, Antepil solución inyectable sólo puede utilizarse en solución de cloruro de sodio al 0,9%. Por la misma razón, debe utilizarse una vía venosa exclusiva para la administración del producto. Es incompatible con soluciones de glucosa.

Uso en Embarazo y lactancia:

Existe evidencia de teratogenicidad por lo que el medicamento sólo debe utilizarse durante el embarazo en caso de estricta necesidad. En caso de requerir el uso, debe administrarse la mínima dosis posible y dosificar los niveles sanguíneos. Deberá aportarse ácido fólico y en los dos últimos meses vitamina K.

Dado que se excreta en la leche materna, se desaconseja la lactancia en caso de utilizar Antepil.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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.

Sobredosis:

Se desconoce cuál 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.

Propiedades farmacodinámicas:

La principal acción se ejerce sobre los canales de sodio, retrasando la velocidad de recuperación de los canales de sodio activados por voltaje. De esta manera se estabilizan las membranas neuronales y disminuye la actividad epileptógena.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Se distribuye por todo el organismo. Se une a proteínas plasmáticas en más del 90% pero la fracción libre farmacológicamente activa se incrementa en caso de hipoalbuminemia, insuficiencia renal e hiperbilirrubinemia. Se metaboliza e inactiva a nivel hepático principalmente por hidroxilación (reacción que se satura a concentraciones altas). La vida media es muy variable y dosis dependiente siendo en promedio de 10 a 15 horas luego de la administración intravenosa. Se excreta en la orina, principalmente como su metabolito conjugado. Atraviesa la placenta y se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

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.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 7 de abril de 2017.