

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FENITOINA SÓDICA
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IM, IV
Fortaleza:	50 mg/mL
Presentación:	Estuche por 10 bandejas con 10 ampolletas de vidrio ámbar con 5 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ROTIFARMA COMPAÑÍA FARMACÉUTICA S.L, Madrid, España.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	CIRON DRUGS AND PHARMACEUTICALS PVT., LTD., Thane, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-23-011-N03
Fecha de Inscripción:	17 de marzo de 2023.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Fenitoína sódica	50,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Control del estado epiléptico y prevención de los temblores que ocurren durante o después de una neurocirugía.

Tratamiento de ciertas arritmias cardíacas, particularmente aquellas que no responden a agentes antiarrítmicos convencionales.

Contraindicaciones:

Pacientes con conocida hipersensibilidad a la fenitoína.

Pacientes con bradicardia, bloqueo seno-atrial, segundo y tercer grado de bloqueo AV o síndrome de Adams-Stokes.

La administración intra-arterial debe ser evitada en vista del alto pH de la preparación.

Precauciones:

Generales: Fenitoína no está indicada en crisis de ausencia (pequeño mal). En casos de coexistir crisis tónico clónicas (gran mal) y crisis de ausencia (pequeño mal), está indicada la terapia combinada.

Fenitoína no está indicada en aquellas crisis que sean secundarias a hipoglucemia u otras causas de origen metabólico. En estos casos deben llevarse a cabo los procedimientos diagnósticos pertinentes.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso intravenoso del medicamento son colapso cardiovascular y/o depresión del sistema nervioso central.

Puede ocurrir hipotensión cuando el medicamento es administrado rápidamente por vía intravenosa. La velocidad de la administración es muy importante; no debe excederse de 50 mg por minuto en adultos y de 1-3 mg/kg/minuto en neonatos y niños. A esta velocidad, la toxicidad debe minimizarse.

Cuando el medicamento se administra por vía intravenosa, usualmente ocurre hipotensión.

Fenitoína debe de usarse con precaución en pacientes con hipotensión e insuficiencia miocárdica severa.

La ruta intramuscular no se recomienda para el tratamiento de crisis epilépticas ya que los niveles séricos de fenitoína en el rango terapéutico no se podrán alcanzar fácilmente con dosis y métodos de administración utilizados normalmente.

En el tratamiento del status epiléptico es recomendable la ruta intravenosa debido a que existe un retardo en la absorción cuando se administra por vía intramuscular.

La administración de medicamentos antiepilépticos no debe suspenderse abruptamente por la posibilidad de incremento de frecuencia de aparición de crisis convulsivas, incluyendo estado epiléptico. Cuando a juicio del clínico se requiera disminuir la dosis, suspender su administración o realizar cambio de esquema terapéutico por otro medicamento anticonvulsivante, deberá realizarse de modo gradual. Sin embargo, en casos de aparición de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tras la administración, puede ser necesaria la sustitución rápida con otra alternativa terapéutica. En tal caso, el nuevo medicamento no debe ser perteneciente a uno de la familia de las hidantoínas.

Un porcentaje pequeño de sujetos han mostrado ser metabolizadores lentos. El metabolismo lento parece estar relacionado con baja disponibilidad enzimática, siendo un fenómeno que carece de inducción hepática y que parece estar determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta aguda de alcohol puede originar incremento de las concentraciones sanguíneas de fenitoína, mientras que el consumo crónico puede producir disminución de sus concentraciones.

Efecto cardiovascular: Reacciones cardiotóxicas severas y fatales han sido reportadas con depresión atrial y ventricular y fibrilación ventricular. Complicaciones severas se encuentran más comúnmente en personas de edad avanzada o en pacientes gravemente enfermos.

Efecto en el sistema nervioso central: Las concentraciones sanguíneas elevadas de fenitoína por encima de su rango terapéutico pueden originar cuadros confusionales conocidos como "delirium", "psicosis" o "encefalopatía", en ocasiones disfunción cerebelar irreversible. De acuerdo con lo anterior, se recomienda realizar determinaciones de niveles sanguíneos ante la aparición de datos de toxicidad. La reducción de dosis en el esquema de tratamiento con fenitoína está indicada cuando los niveles sanguíneos tienen altas concentraciones; en caso de persistencia de la sintomatología se recomienda suspensión del tratamiento.

Efecto hematopoyético: Se han reportado casos que sugieren una relación causal entre el empleo de fenitoína y la aparición de linfadenopatía (local o generalizada) incluyendo hiperplasia nodular benigna, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa efecto, la aparición de linfadenopatía hace necesaria la determinación de ausencia de patología de los nódulos linfáticos. El involucramiento de los nódulos linfáticos puede con o sin síntomas que sean similares a los de la enfermedad del

suero, por ejemplo, fiebre, erupción cutánea e involucramiento hepático. En casos de aparición de linfadenopatía, se requiere seguimiento y vigilancia durante periodos adicionales, debiendo realizar el control de las crisis convulsivas con un tratamiento alternativo.

Se ha reportado la aparición de casos de macrocitosis y de anemia megaloblástica que responden habitualmente a tratamiento con ácido fólico. En caso de añadir ácido fólico al esquema de tratamiento con fenitoína, puede haber disminución del control de las crisis.

Efectos hepáticos/inmunológicos: El hígado es el principal sitio de biotransformación de fenitoína. Los pacientes con disminución de la función hepática, pacientes ancianos o aquellos con enfermedad grave, pueden presentar signos de toxicidad.

Se han reportado casos, en raras ocasiones fatales, de hepatitis tóxica y daño hepático. También se ha reportado la aparición de casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos casos se han asociado a la aparición de un síndrome de hipersensibilidad caracterizado por fiebre, erupción cutánea y linfadenopatía que se presenta habitualmente dentro de los primeros dos meses de tratamiento. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, erupción cutánea, ictericia, hepatoesplenomegalia, elevaciones de los niveles de transaminasas hepáticas, leucocitosis y eosinofilia. El curso clínico de la hepatotoxicidad con fenitoína va desde la recuperación rápida hasta desenlaces fatales. En estos pacientes que presentan hepatotoxicidad, está indicada la suspensión del tratamiento y no readministrarlo.

Varios reportes de casos individuales que puede existir incremento del riesgo, aunque bajo, de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y hepatotoxicidad en poblaciones de raza negra.

Efecto en el sitio de inyección: Ha ocurrido irritación e inflamación en los tejidos suaves en el sitio de inyección con o sin extravasación de la fenitoína I.V. La irritación del tejido suave puede variar desde una leve sensibilidad hasta una necrosis extensiva, gangrena y en raras ocasiones ha ocasionado amputación. Debe evitarse la administración inadecuada incluyendo inyección subcutánea o perivascular.

Efectos tegumentarios: Se debe interrumpir la administración de fenitoína en caso de aparición de erupción cutánea.

Si la erupción cutánea es de tipo exfoliativo, purpúrico o buloso, o si se sospecha de lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, o necrólisis epidérmica tóxica, no debe continuarse con la administración de este medicamento y debe considerarse alguna alternativa de tratamiento. Si la erupción cutánea es leve (tipo sarampión o escarlatiniforme), se debe continuar con el tratamiento una vez que la erupción haya desaparecido. Si éste aparece nuevamente al administrar otra vez el medicamento, está contraindicada la administración de fenitoína.

Reportes en la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, radiación craneal y una disminución gradual en la dosis de esteroides, pueden acompañarse del desarrollo de eritema multiforme y/o síndrome de Stevens-Johnson, y/o necrólisis epidérmica tóxica.

Efectos metabólicos: En vista de la aparición de reportes aislados que asocian el empleo de fenitoína con agravamiento de cuadros de porfiria, debe tenerse cuidado con el empleo de este medicamento en pacientes con esta condición. Se ha reportado hiperglucemia como resultado de las acciones inhibitorias de liberación de la insulina por acción del medicamento. La fenitoína, también puede elevar las concentraciones séricas de glucosa en pacientes diabéticos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

Organismo en general: Reacciones anafilactoides y anafilaxia.

Sistema cardiovascular: Se ha observado hipotensión.

Sistema nervioso central: Los signos de toxicidad más comunes asociados con el tratamiento con fenitoína se refieren a este sistema y habitualmente son proporcionales con la dosis. Éstos incluyen nistagmus, ataxia, disartria, disminución de la coordinación y confusión mental.

También se han observado mareo, insomnio, nerviosismo transitorio, contracciones motoras, parestesia, somnolencia y cefalea. También ha habido raras veces reportes de discinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblores, asterixis, similares a los provocados por fenotiazina y otros medicamentos neurolépticos. Se ha observado polineuropatía principalmente sensitiva en pacientes que reciben tratamiento con fenitoína por un tiempo prolongado.

Tejido conectivo: Deformidad de rasgos faciales, ensanchamiento de labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis, enfermedad de Peyronie.

Sistema gastrointestinal: Náuseas, vómito, estreñimiento, hepatitis tóxica y daño hepático.

Sistema hematopoyético: En raras ocasiones se han reportado complicaciones a nivel hematopoyético, algunas veces fatales en asociación con la administración de fenitoína. Éstas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin depresión de la médula ósea. Se han reportado casos de macrocitosis y anemia megaloblástica. Se han informado linfadenopatía, incluyendo hiperplasia benigna de ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (véase Precauciones generales).

Inmunológico: Síndromes de hipersensibilidad, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y trastornos de las inmunoglobulinas (véase Precauciones generales).

Sitio de inyección: Se ha reportado, con o sin extravasación de fenitoína I.V., irritación local, inflamación, sensibilidad, necrosis y gangrenamiento (véase Precauciones generales).

Piel y anexos: Manifestaciones dermatológicas, algunas veces acompañadas con fiebre, han incluido erupción es carlatiforme o morbiliforme. El más común es la erupción morbiliforme (tipo sarampión); otro tipo de dermatitis son muy raras. Otras formas más serias, que pueden ser fatales incluyen dermatitis bulosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase Precauciones generales).

Órganos de los sentidos: Alteraciones de la percepción del gusto.

Posología y modo de administración:

Cada inyección de fenitoína intravenosa debe de ser precedida por un bolo de solución salina y seguida por administración de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter IV para evitar irritación venosa debido a la alcalinidad de la solución.

Administración por infusión: Ésta debe ser diluida en 50-100 ml de solución salina normal, sin exceder una concentración final de 10 mg/ml. Debe administrarse inmediatamente después de su preparación y completada al menos una hora después (la mezcla no debe de ser refrigerada).

Debe de utilizarse un filtro en línea (0.22-0.50 micrones).

Cada inyección de fenitoína intravenosa debe de ser precedida por la administración de un bolo de solución salina y seguida por administración de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter para evitar la irritación venosa debido a la alcalinidad de la solución.

El producto para administración parenteral, debe ser inspeccionado visualmente para valorar la presencia de micro partículas o decoloraciones antes de su administración. Tanto la

fenitoína como la mezcla se pueden utilizar mientras permanezca sin nebulosidad y precipitados.

La mezcla diluida de infusión (fenitoína más solución salina normal) no debe ser refrigerada. Si la fenitoína parenteral sin diluir se refrigera o congela, se puede formar un precipitado; esto debe disolverse después de que la solución se coloque a temperatura ambiente, en el caso de que el producto todavía sea adecuado para uso. Una coloración amarillenta puede desarrollarse, sin embargo, esto no reduce la potencia del efecto de la solución.

En adultos, la dosis no debe exceder de 50 mg/minuto y de 1-3 mg/kg/min en neonatos y niños. Existe un margen de seguridad relativamente reducido entre la dosis tóxica y el efecto terapéutico completo.

En aquellas ocasiones que se necesite la administración intramuscular (como en pacientes comatosos en post-operatorio), se debe administrar una dosis suficiente por vía intramuscular para mantener los niveles séricos dentro del rango terapéutico. Cuando se regresa a la dosis oral después haber utilizado la vía intramuscular, debe ajustarse la dosis oral para compensar la lenta y continua absorción intramuscular para evitar síntomas tóxicos. Para evitar acumulación medicamentosa debido a la absorción de los depósitos musculares, se recomienda que para la primera semana de haber regresado al tratamiento con fenitoína oral, la dosis debe reducirse a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis intramuscular).

Status epilepticus: En el adulto, la dosis intravenosa inicial es de 10-15 mg/kg y debe administrarse lentamente sin exceder de 50 mg por minuto (requiriendo de aproximadamente 20 minutos en un adulto de 70 kg de peso). La dosis de inicio, debe ser seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg en forma oral o intravenosa cada 6 a 8 horas.

La absorción de fenitoína en los neonatos y niños puede ser incierta después de su administración oral. Una dosis de inicio de 15 a 20 mg/kg de fenitoína intravenosa usualmente produce concentraciones en el suero con un rango terapéutico aceptable (1,020 mcg/ml).

El medicamento debe ser administrado lentamente y no exceder de 1-3 mg/kg/min.

En el manejo del *status epilepticus*, es recomendable efectuar medición de los niveles de fenitoína en suero para establecer posteriormente la dosis de mantenimiento, así como una vigilancia continua de la presión arterial y electrocardiograma. Debe vigilarse al paciente por la posible presencia de signos de depresión respiratoria.

Algunos otros medicamentos concomitantes pueden ser necesarios para un rápido control de las crisis como son las benzodiazepinas como el diazepam o barbitúricos de acción corta en forma intravenosa, debido a la lenta administración requerida de fenitoína.

En caso de no ser controladas las crisis se deben considerar otros anticonvulsivantes, barbitúricos intravenosos, anestesia general u otros manejos apropiados.

La administración intramuscular no debe ser utilizada en el *status* epiléptico ya que para alcanzar sus niveles pico requieren de aproximadamente 24 horas (véase Precauciones generales).

Neurocirugía: La dosis profiláctica es de 100-200 mg (2 a 4 ml) intramuscular, con intervalos de 4 horas, mientras dure la cirugía y continuar durante el periodo postoperatorio. Cuando sea necesaria la administración intramuscular en pacientes con dosis previamente estables por vía oral, es necesario efectuar ajustes compensatorios en la dosis para mantener niveles séricos terapéuticos. Cuando se utiliza la administración intramuscular, el medicamento deberá administrarse por inyección intramuscular profunda. Es necesario que la dosis intramuscular sea 50% mayor que la requerida por vía oral para mantener estos niveles.

Cuando el paciente se reintegre a la administración oral, la dosis debe reducirse al 50% de la original por vía oral durante una semana, para prevenir niveles en suero excesivos, debido a la liberación sostenida a partir del tejido intramuscular.

Si el paciente requiere más de una semana de administración de fenitoína I.M., deben evaluarse vías alternas de administración, por ejemplo a través de una sonda gástrica.

Para periodos menores de una semana, el paciente al que se le administró vía I.M. debe recibir la mitad de la dosis original durante el mismo periodo de tiempo en el que se empleó la vía intramuscular.

La medición de los niveles séricos podría ser de utilidad para evitar una caída en rangos de dosis subterapéuticos. La determinación de los niveles séricos es especialmente útil cuando se sospeche la posibilidad de interacciones.

Arritmia cardíaca: De 3.5 a 5 mg/kg de peso corporal repetido en una ocasión si es necesario. Usualmente la dosis diaria total de 700 a 1,000 mg es suficiente. Si no existe una reacción benéfica a los niveles en plasma de 20 mg/ml niveles más elevados, no serán efectivos. La administración lenta de 30-50 mg/min es preferible.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los medicamentos que pueden incrementar la concentración de fenitoína en el plasma reduciendo su metabolismo son: cloramfenicol, disulfiram, fenilbutazona, salicilatos, clordiazepóxido, fenotiazinas, diazepam, estrógenos, etosuximida, halotano, metilfenidato, trimetadiona, mefenitoina, sulfonamidas, cimetidina, isoniazida, ranitidina, fluconazol, ketoconazol, miconazol.

Los medicamentos que pueden disminuir la concentración de fenitoína en el plasma son: carbamazepina, reserpina, bleomicina, carboplatin, carmustina, cisplatino, metotrexate, vinblastine, ácido fólico, calcio folinato, rifampicin. La concentración de fenitoína en plasma también puede ser reducida mediante el uso concomitante del remedio con *Hypericum perforatum*.

Los medicamentos que lo mismo pueden incrementar o disminuir la concentración de fenitoína en plasma son: barbitúricos, ácido valproico y valproato de sodio, ciprofloxacina, primidona.

La succión de alcohol aguda puede aumentar la concentración de fenitoína en el plasma, mientras que su uso crónico puede disminuirla.

Los antidepresivos tricíclicos, el haloperidol, los inhibidores monoamina oxidasa y los tioxantenes pueden precipitar temblores en pacientes susceptibles, siendo necesario un ajuste de la dosis de fenitoína.

La fenitoína daña la eficacia de algunos medicamentos, incluyendo: anticonvulsivantes, corticosteroides, anticoagulantes cumarínicos, ciclosporina, dacarbazina, vitamina D, digoxina, disopiramida, doxicilina, furosamida, L-dopa, mexiletine, estrógenos, anticonceptivos orales, quinidina, succinimida y xantines.

Se aconseja cautela cuando se usa nifedipino o verapamilo de forma concurrente con fenitoína. Todos son medicamentos con alta unión a las proteínas plasmáticas, por tanto pueden ocurrir cambios en las concentraciones de estos medicamentos en el plasma.

La fenitoína puede incrementar los niveles de glucosa en sangre y por tanto puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o del agente anti diabético oral.

El uso concurrente de fenitoína y diazoxide puede disminuir la eficacia de la fenitoína y el efecto hiperglucémico del diazoxide, por lo que no se recomienda.

El uso de fenitoína intravenosa en pacientes que toman dopamina puede producir súbita hipotensión y bradicardia. Aquí parece haber una dosis dependencia. Si el anti convulsivante

es necesario durante la terapia con dopamina, debe considerarse un alternativo de la fenitoína.

El uso concurrente de fenitoína intravenosa con lignocaina o beta bloqueadores puede producir efectos depresivos cardíacos aditivos. La fenitoína puede también incrementar el metabolismo de la lignocaina.

Existen muchos medicamentos que pueden incrementar o disminuir los niveles séricos o que puedan afectar a la fenitoína. Las determinaciones de los niveles de fenitoína son especialmente útiles cuando se sospecha una interacción medicamentosa. Las interacciones medicamentosas más comúnmente ocurridas se mencionan a continuación.

Medicamentos que pueden incrementar los niveles de fenitoína: Varios medicamentos pueden causar incremento de las concentraciones de fenitoína, ya sea por disminución de su metabolismo hepático por los sistemas microsomales CYP450 y CYP2C19 (por ejemplo, dicumarol, disulfiram, omeprazol y ticlopidina); mediante competición por la unión a proteínas (por ejemplo, salicilatos, sulfisoxazol, tolbutamida) o por una combinación de ambos mecanismos (por ejemplo, fenilbutazona y valproato sódico). La tabla 1 resume los medicamentos que potencialmente pueden causar incrementos de las concentraciones de fenitoína.

Tabla 1.

Clases de medicamentos	Medicamentos de cada clase
Alcohol (ingesta aguda)	
Agentes analgésicos/ antiinflamatorios	azapropazona fenilbutazona, salicilatos
Anestésicos	halotano
Agentes antibacterianos	cloramfenicol eritromicina isoniacida sulfonamidas
Anticonvulsivantes	felbamato, succinimidas
Agentes antifúngicos	amfotericina B fluconazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol
Benzodiazepinas/psicotrópicos	clordíacepóxido diazepam, disulfiram, metilfenidato, trazodona, viloxacina
Agentes bloqueadores de canales de calcio/agentes cardiovasculares	amiodarona, dicumarol diltiazem, nifedipina ticlopidina
Antagonistas H ₂	cimetidina, estrógenos

Hormonas	
Agentes hipoglucemiantes orales	tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	omeprazol
Inhibidores de recaptura de serotonina	fluoxetina fluvoxamina, sertralina

Medicamentos que pueden disminuir los niveles de fenitoína: La tabla 2 resume los medicamentos que potencialmente pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Tabla 2.

Clase de medicamentos	Medicamentos en cada clase (ejemplos)
Alcohol (ingesta crónica)	
Agentes antimicrobianos	rifampicina
Anticonvulsivantes	vigabatrina
Agentes antiulcerosos	sucralfato
Broncodilatadores	teofilina
Agentes cardiovasculares	reserpina
Hipoglucemiantes orales	diazóxido

El hidroclorehidrato de melindrona contiene iones de calcio los cuales interfieren con la absorción de la fenitoína. La ingestión al mismo tiempo de fenitoína con preparaciones con calcio, incluyendo preparaciones antiácidas que contienen calcio, deben ser retiradas para prevenir problemas de absorción.

Medicamentos que pueden tanto incrementar como disminuir los niveles de fenitoína: La tabla 3 resume las clases de medicamentos que pueden ocasionar incrementos o descensos de las concentraciones de fenitoína.

Tabla 3.

Clase de medicamentos	Medicamentos en cada clase (ejemplos)
Anticonvulsivantes	carbamazepina, fenobarbital, valproato de sodio, ácido valproico
Agentes antineoplásicos	tenipósido
Agentes psicotrópicos	clordiacepóxido, diazepam

En forma similar, el efecto de la fenitoína sobre las concentraciones séricas de carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico y valproato de sodio es impredecible.

Medicamentos cuyos niveles o acciones pueden afectarse con el empleo de fenitoína:

La tabla 4 resume las clases de medicamentos cuyos niveles sanguíneos o efectos pueden afectarse con el empleo de fenitoína.

Tabla 4.

Clase de medicamentos	Medicamentos de cada clase (ejemplos)
Agentes antibacterianos	doxiciclina, praziquantel rifampicina, tetraciclina
Anticonvulsivantes	lamotrigina
Agentes antimicóticos	azoles
Agentes antineoplásicos	tenipósido
Bloqueadores de canales de calcio/agentes cardiovasculares	digoxina, nicardipina nimodipina, quinidina verapamilo
Corticosteroides	
Anticoagulantes cumarínicos	
Diuréticos	furosemida
Hormonas	estrógenos contraceptivos orales
Hiperglucemiantes	diazóxido
Agentes bloqueadores neuromusculares	alcuronio, pancuronio vecuronio
Analgésicos narcóticos	metadona
Agentes hipoglucemiantes orales	clorpropamida, gliburida tolbutamida
Psicotrópicos y antidepresivos	clozapina, paroxetina sertralina
Vitamina D	

Aunque no existe una interacción verdadera con los antidepresivos tricíclicos, los cuales pueden precipitar ataques en pacientes susceptibles, puede ser necesario ajustar la dosis de fenitoína.

Interacción medicamentosa entre Alimentación Enteral/ Preparaciones Nutricionales Reportes de la literatura sugieren que pacientes que han recibido preparados para nutrición enteral y/o suplementos nutricionales relacionados, tienen niveles plasmáticos de fenitoína menores a los esperados.

Por lo tanto, se recomienda que la fenitoína no debe ser administrada concomitantemente con alimentación enteral.

El monitoreo de los niveles de fenitoína en suero deberán ser más frecuentes en estos pacientes.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Varios reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivos por mujeres con epilepsia y una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos nacidos de estas mujeres. La información es más extensa en lo que respecta a la fenitoína y el fenobarbital, pero éstos también son los fármacos anticonvulsivos prescritos más comúnmente. Un número menor de reportes sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible relación semejante entre el uso de todos los fármacos anticonvulsivos conocidos.

No puede considerarse que los reportes que sugieren una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos sean adecuados para probar una relación definida de causa y efecto. Hay problemas metodológicos intrínsecos en la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de fármacos en humanos. Los factores genéticos o la propia afección epiléptica podrían ser más importantes que la farmacoterapia como causas de los defectos congénitos. La gran mayoría de las madres bajo tratamiento con anticonvulsivos dan a luz lactantes normales. Es importante señalar que los fármacos anticonvulsivos no deben ser descontinuados en las pacientes en quienes el fármaco sea administrado para prevenir ataques significativos, debido a la fuerte posibilidad de precipitar el *status epilepticus* acompañado por hipoxia y posible amenaza para la vida. En los casos individuales donde la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la supresión de la medicación no plantee una amenaza seria para las pacientes, la discontinuación del fármaco puede ser considerada antes, durante el embarazo y después del mismo, aunque no puede decirse con alguna confianza que incluso las convulsiones leves no representen algún riesgo para el embrión o el feto en desarrollo. El médico prescriptor deseará sopesar estas consideraciones en el tratamiento o asesoramiento de mujeres epilépticas con potencial reproductivo.

Además de los reportes de una frecuencia más alta de malformaciones congénitas como labio/paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivos, han habido reportes de un síndrome hidantoínico fetal. Éste consiste en deficiencia del crecimiento prenatal, microcefalia y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadiona. Sin embargo, todas estas características están interrelacionadas y frecuentemente asociadas con retardo del crecimiento intrauterino por otras causas.

Han habido algunos reportes aislados de cánceres, incluso neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo. Un alto porcentaje de pacientes presenta aumento de la frecuencia de los ataques convulsivos durante el embarazo, a causa de la alteración de la absorción o el metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones séricas de fenitoína es en especial útil en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente estará indicada la restauración de la dosis original después del parto.

Se han reportado defectos neonatales de la coagulación dentro de las primeras 24 horas en bebés nacidos de madres epilépticas que reciben fenobarbital y/o fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto, se ha recomendado administrarla a la madre antes del alumbramiento y al neonato después del parto.

Lactancia:

No se recomienda la lactancia materna en mujeres que estén tomando este medicamento, debido a que en apariencia la fenitoína se secreta en concentraciones bajas en la leche en

humanos. La concentración de fenitoína en la leche materna es aproximadamente de un tercio de la concentración plasmática materna correspondiente.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Durante el tratamiento no deben conducir vehículos u operar maquinaria potencialmente peligrosa hasta establecer que el tratamiento no afecta estas capacidades.

Sobredosis:

Se estima que la dosis letal en el adulto es de 2 a 5 g. Los síntomas iniciales de toxicidad son: ataxia, nistagmus y disartria. Otros signos son tremor, hiperreflexia, somnolencia, mareo, letargia, habla incongruente, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente puede llegar a estar comatoso y con hipotensión. La muerte es debida a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen marcadas variaciones entre los sujetos con relación a los niveles séricos de fenitoína en los que se presenta toxicidad. El nistagmus o la lateropulsión usualmente aparecen con un nivel de 20 mcg/ml, la ataxia con 30 mcg/ml, se observan letargia y disartria cuando los niveles en suero son mayores de 40 mcg/ml, pero se ha informado de pacientes con niveles tan elevados como 50 mcg/ml que no han tenido evidencia de toxicidad. Se han consumido hasta 25 veces la dosis terapéutica resultando en niveles séricos mayores a 100 mcg/mL, con recuperación completa.

Tratamiento: El tratamiento es inespecífico ya que no existe un antídoto conocido.

Sin embargo, es recomendable la observación cuidadosa de los sistemas respiratorio y circulatorio, así como la administración de las medidas adecuadas de soporte. La hemodiálisis puede ser considerada ya que la fenitoína no se adhiere completamente a las proteínas del plasma. La exanguinotransfusión total ha sido usada en el tratamiento de intoxicación severa de pacientes pediátricos.

En caso de sobredosificación aguda debe tenerse presente la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N03AB02

Grupo Farmacoterapéutico: Sistema nervioso, Antiepilépticos, Derivados de la hidantoína.

La fenitoína es un medicamento anticonvulsivante, el cual puede ser utilizado en el tratamiento de la epilepsia. El sitio primario de acción es la corteza motora en donde se inhibe la dispersión de la actividad epiléptica.

Posiblemente al promover la salida de sodio de las neuronas, la fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad causada por estimulación excesiva o cambios ambientales capaces de reducir el gradiente de membrana hacia el sodio. Esto incluye la reducción de la potenciación pos-tetánica a niveles sinápticos. La pérdida de la potenciación post tetánica impide que los focos corticales de convulsiones detonen a las áreas corticales adyacentes. La fenitoína reduce la actividad máxima de los centros del tallo cerebral, responsables de la fase tónica de los ataques tónico-clónicos (gran mal).

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

Fenitoína es un ácido débil con hidrosolubilidad limitada, aun en el intestino. El medicamento sufre una transformación lenta y variable después de su administración por vía oral. Después de la administración intramuscular, la absorción de fenitoína es más lenta que después de la administración oral, debido a la pobre hidrosolubilidad del compuesto y la posibilidad de su precipitación en el sitio de inyección.

La vida media plasmática en el hombre es de 22 horas en promedio, con un rango de 7 a 42 horas. La fenitoína posee un volumen de distribución aparente de 0.6L/kg y se une fuertemente a proteínas del plasma (90%), principalmente albúmina. Los niveles libres de fenitoína pueden afectarse en pacientes con alteración de la unión a proteínas. Se distribuye en líquido cefalorraquídeo (LCR), saliva, semen, secreciones gastrointestinales, bilis y leche materna. Las concentraciones de fenitoína en LCR, tejido cerebral y saliva corresponden aproximadamente con las concentraciones libres en plasma. Fenitoína sufre biotransformación hepática mediante metabolismo oxidativo. La mayor vía metabólica involucra reacciones de 4-hidroxilación, originando cerca del 80% de los metabolitos a través de esta vía. La principal ruta metabólica está constituida por el citocromo CYP2C9 (90% de la depuración neta intrínseca), mientras que el citocromo CYP2C19 contribuye con el 10% restante. Esta contribución relativa del citocromo CYP2C19; sin embargo, puede modificar a un nivel mayor las concentraciones de fenitoína.

Dado que el sistema microsomal de metabolismo involucrado en las reacciones de hidroxilación es saturable con concentraciones sanguíneas altas, pequeños incrementos de las dosis de fenitoína pueden incrementar su vida media y causar incrementos sustanciales de los niveles sanguíneos cuando éstos se encuentren en su nivel o sobre su rango terapéutico. Se han demostrado alteraciones de la depuración de fenitoína con inhibidores del citocromo CYP2C9 como fenilbutazona y sulfafenazol. También se han demostrado alteraciones de la depuración con la administración de inhibidores de CYP2C19 como ticlopidina. La mayor parte del fármaco se excreta en la bilis como metabolitos inactivos que son reabsorbidos por el intestino y eliminados en la orina. La excreción urinaria de fenitoína y sus metabolitos ocurre parcialmente por filtración glomerular, pero más importantemente por secreción tubular. Menos del 5% es excretada en forma del compuesto original. Una caída en los niveles séricos de fenitoína puede llegar a ocurrir cuando a los pacientes se les cambia la administración oral a intramuscular (I.M.). La caída es causada por una absorción más lenta, comparada con la de la administración oral, causada por la baja hidrosolubilidad de la fenitoína y la posibilidad de precipitarse en el sitio de inyección. La administración intravenosa es la ruta preferida para producir rápidamente niveles terapéuticos en suero.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 17 de marzo de 2023.