

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FENATEN® (Fenitoína sódica)
Forma farmacéutica:	Solución Inyectable
Fortaleza:	250 mg
Presentación:	Estuche por una ampolleta de vidrio incoloro con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V., Guadalajara, México.
Fabricante, país:	LABORATORIOS PISA S.A. DE C.V., Guadalajara, México.
Número de Registro Sanitario:	080-19D3
Fecha de Inscripción:	4 de octubre de 2019
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Fenitoína sódica	250,0 mg
Propilenglicol	2,074 g
Etanol	414,130 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30° C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

La Fenitoína es un agente antiepiléptico eficaz para la mayoría de los estados convulsivos. Se utiliza en las crisis parciales simples, complejas, tónico-clónicas secundariamente generalizadas y en las crisis generalizadas mioclónicas y tónico-clónicas.

La Fenitoína en solución inyectable es una buena alternativa para el tratamiento del status epilepticus.

Contraindicaciones:

Se contraindica en personas con antecedentes de hipersensibilidad a la fenitoína. Asimismo, la Fenitoína debe evitarse durante el embarazo y lactancia, insuficiencia hepática, anemia aplásica, lupus eritematoso, linfoma, hipotensión, padecimientos nerviosos graves, bradicardia severa.

Bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, y en pacientes con síndrome de Adams-Stokes.

Precauciones:

La fenitoína se metaboliza en el hígado, por ello los pacientes ancianos o gravemente enfermos pueden experimentar toxicidad temprana.

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con 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.

Si se requiere interrumpir el tratamiento con fenitoína, la dosis debe reducirse gradualmente para prevenir la posible recurrencia de convulsiones.

La interrupción brusca puede producir status epilepticus.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La dosis de fenitoína debe individualizarse para cada paciente. Se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de fenitoína debido a la gran variabilidad de respuesta entre los pacientes y a la relativa concentración sérica terapéutica.

Cuando los pacientes se transfieren de fenitoína a otros anticonvulsivantes o viceversa, el nuevo medicamento se debe incrementar en forma gradual y el medicamento que se va a reemplazar deberá reducirse paulatinamente.

Cuando un medicamento inductor de enzimas se agrega o se retira, el metabolismo de los otros medicamentos se puede alterar. En la mayoría de los pacientes se puede observar cambios en la inducción enzimática en un período de semanas.

Efectos indeseables:

Muchos efectos adversos se presentan frecuentemente con el uso de fenitoína, aunque algunos de ellos remiten con la reducción de la dosis o con el uso continuo e incluyen principalmente náuseas, vómito, estreñimiento, cefalea, anorexia, mareos, insomnio, nerviosismo transitorio, hiperplasia gingival en pacientes jóvenes e hirsutismo en mujeres.

La toxicidad con fenitoína puede afectar al SNC y manifestarse como un síndrome cerebelar con la presencia de ataxia, confusión, nistagmus, diplopía y temblor de manos.

Se ha reportado hipotensión arterial relacionada a sobredosis y depresión del SNC, trastornos en la conducción cardiaca con arritmias e hipotensión asociadas a la administración rápida de la solución inyectable.

Debido a su alta alcalinidad se puede presentar reacciones locales en el sitio de inyección.

El uso prolongado puede producir efectos sobre la función mental y cognoscitiva y en raras ocasiones neuropatía periférica.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea y en raras ocasiones, eritema multiforme, lupus eritematoso o necrosis epidérmica. Además puede presentarse trombocitopenia, agranulocitosis, linfadenopatía, eosinofilia y hepatitis que también pueden considerarse como datos de hipersensibilidad al medicamento.

Posología y modo de administración:

La administración de la fenitoína es por vía intravenosa.

Dosis para adultos:

Como anticonvulsivante en Status epilepticus, dosis inicial, 15 a 20 mg/kg por vía intravenosa a una velocidad que no exceda los 50 mg/min. Para pacientes obesos, la dosis de carga debe calcularse sobre la base del peso ideal más 1.33 veces el exceso de peso sobre el peso ideal, debido a que la fenitoína se distribuye preferencialmente en la grasa.

Dosis de mantenimiento, 100 mg cada 6-8 horas por vía intravenosa a una velocidad que no exceda los 50 mg/min, ó 5 mg/kg/día por vía oral en dosis divididas en 2 a 4 dosis.

Las dosis de mantenimiento deben iniciarse 12 a 24 horas después de la dosis de carga.

Antiarrítmico, 50 a 100 mg por vía intravenosa cada 10 a 15 minutos, según se requiera controlar la arritmia, sin exceder una dosis total de 15 mg/kg de peso administrada lentamente a una velocidad no mayor de 50 mg/min.

Dosis para niños:

Como anticonvulsivante en Status epi/epiticus, 15 a 20 mg/kg de peso por vía intravenosa ó 250 mg/m² de superficie corporal administrados a una velocidad de 1 mg/kg de peso por minuto sin exceder los 50 mg/min.

Dosis para pacientes geriátricos:

Para pacientes en edad avanzada, la dosis frecuentemente se reduce a una velocidad que no exceda los 25 mg/min, para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

La administración de fenitoína por vía intravenosa debe realizarse mediante inyección intravenosa

directa en una vena de buen calibre a través de una aguja larga o por un catéter intravenoso a una velocidad que no exceda los 50 mg/min, las inyección demasiado rápida pueden provocar hipotensión, colapso cardiovascular y/o depresión del SNC. Se debe monitorear la presión arterial y la función cardiaca durante la administración intravenosa.

Debido a que la fenitoína es altamente alcalina (pH de 12) y es cáustica para los tejidos, se deben extremar precauciones para evitar la extravasación de la solución ya que podría ocasionar daño tisular que va de una simple irritación local hasta necrosis y ulceración.

Para disminuir el riesgo de flebitis con la inyección intravenosa se recomienda que después de cada dosis de fenitoína se administre solución salina al 0.9% a través de la misma aguja o catéter.

Con la intención de disminuir las reacciones inflamatorias locales severas, algunos autores han recomendado administrar la fenitoína por infusión intravenosa siguiendo los siguientes criterios:

La dilución de fenitoína debe hacerse en no más de 50 ml de solución salina al 0.9%.

La concentración final de fenitoína debe ser entre 1 y 10 mg por ml.

La dilución debe realizarse inmediatamente antes de administrar la infusión. La infusión debe completarse dentro de una hora

El equipo de venoclisis debe ser purgado con solución de cloruro de sodio al 0.9 % antes de iniciar la infusión.

Cuando la fenitoína se administra por infusión, la velocidad máxima de infusión no debe exceder los 50 mg/min. Sin embargo, para los pacientes con riesgo de desarrollar hipotensión como aquellos que están recibiendo medicamentos simpaticomiméticos, con enfermedad cardiovascular o en mayores de 65 años de edad, la velocidad máxima de infusión no debe exceder los 25 mg/min y posiblemente debe ser menor de 5 a 10 mg/min.

Se debe monitorizar el estado cardiovascular con electrocardiograma durante la infusión. Para el control rápido de las convulsiones, la administración concomitante de una benzodiazepina o de un barbitúrico de acción corta puede requerirse debido a la necesidad de administrar la fenitoína a velocidad lenta.

Debido a la absorción retardada de la administración intramuscular y el alto grado de irritación local, la Vía intramuscular no es recomendable si la vía oral o intravenosa está disponible.

Los pacientes geriátricos, los pacientes críticamente enfermos o aquellos con deterioro de la función hepática pueden requerir dosis iniciales más bajas con ajustes subsecuentes, debido a su metabolismo lento o al menor grado de unión a las proteínas. Si la fenitoína se administra por vía intravenosa, la velocidad de infusión debe ser lenta a no más de 25 mg/min y posiblemente debe ser a razón de 5 a 10 mg/min.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se ha reportado que la fenitoína puede interactuar con varios medicamentos. El alcohol, los agentes depresores del SNC, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), los antiácidos del tipo aluminio y magnesio, la succinamida, el fenobarbital y otros agentes que se hidroxilan también en el sistema enzimático microsomal pueden disminuir las concentraciones séricas de la fenitoína. El fenobarbital reduce también la absorción de la fenitoína en suspensión oral.

La administración concomitante de cloramfenicol, dicumarol, disulfirán, isoniazida, fenetidina y algunas sulfonamidas pueden incrementar las concentraciones séricas de la fenitoína por disminución de su tasa metabólica.

Algunos compuestos como la tolbutamida, el sulfisoxazol y los salicilatos pueden competir con la fenitoína por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas.

El valproato y la fenilbutazona reducen tanto la tasa metabólica como la unión a proteínas plasmáticas de la fenitoína pudiéndose incrementar la fracción de medicamento libre.

La combinación de fenitoína con agentes hepatotóxicos como el paracetamol puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática.

La carbamazepina reduce considerablemente la concentración de fenitoína y a la inversa la fenitoína reduce la concentración sérica de la carbamazepina.

El uso simultáneo de fenitoína con teofilina incrementa la velocidad de eliminación del primero reduciendo la concentración sérica de ambos medicamentos.

La fenitoína puede intensificar el metabolismo de los corticoides y puede disminuir la eficacia terapéutica de los anticonceptivos orales.

Alteraciones de pruebas de laboratorio: Se ha reportado que pueden incrementarse los valores de las enzimas hepáticas, (fosfatasa alcalina y gama glutamil transpeptidasa) y de la glucosa plasmática.

Las pruebas de función tiroidea pueden alterarse con disminución de la concentración de T4 y de tiroxina libre.

Uso en Embarazo y lactancia:

La fenitoína al igual que otros anticonvulsivantes, cruza la barrera placentaria y puede causar daño fetal. Las anomalías congénitas reportadas con más frecuencia en el recién nacido incluyen malformaciones cardíacas, labio paladar hendido, anomalías craneofaciales y microcefalia. Aún no se ha determinado con claridad una estrecha relación entre estos efectos y el uso de fenitoína. Por lo tanto, el uso de fenitoína durante el embarazo debe hacerse considerando los posibles riesgos contra los beneficios.

El uso de fenitoína previo al nacimiento puede incrementar el riesgo de hemorragia severa en el neonato y de hemorragia postparto debido a que la fenitoína disminuye la concentración de vitamina K. Este riesgo se disminuye administrando profilácticamente vitamina K a la madre durante el trabajo de parto y al neonato inmediatamente después de nacido.

La fenitoína se distribuye en la leche materna y el lactante puede ingerir cantidades significativas del medicamento. Esta precaución debe ser tomada en cuenta durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios para investigar los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Sobredosis:

La sobredosis con fenitoína se podría manifestar principalmente por la siguiente sintomatología: hipotensión, ataxia, visión borrosa, mareo o somnolencia severa, diplopía, disartria, nistagmus, hiperreflexia, náusea, vómitos, convulsiones, temblor, debilidad y fatiga. La dosis letal de fenitoína en adultos se estima que es entre 2 a 5 g y en niños es desconocida.

No se conoce un antídoto específico. El manejo de la sobredosis se basa en medidas de apoyo y tratamiento sintomático.

Las medidas de apoyo con administración de oxígeno, de agentes vasopresores, ventilación asistida pueden ser necesarios para tratar la depresión cardiovascular, respiratoria y sobre el sistema nervioso central.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: N03AB02

Grupo farmacoterapéutico: derivados de la hidantoína

La fenitoína es un agente anticonvulsivante que pertenece al grupo de las hidantoínas que antiguamente se conocía con el nombre de difenilhidantoinato. La fenitoína ejerce su actividad anticonvulsiva sin producir efectos marcados sobre el sistema nervioso central (SNC). A dosis tóxicas, puede ocasionar signos de excitación y a dosis letales, cierto tipo de rigidez.

La fenitoína limita la actividad repetitiva de los potenciales evocados de acción por la despolarización sostenida de las neuronas de la medula espinal en animales de estudio, al parecer actúa como estabilizador de las membranas neuronales tanto en el cuerpo celular, como en el axón y en la sinapsis limitando la propagación de la actividad epiléptica o neuronal. A nivel neuronal, la fenitoína disminuye la entrada de los iones de sodio y de calcio debido a que prolonga el tiempo de inactivación del canal durante la

generación del impulso nervioso. En las células de la glía y en otros tipos de células no neuronales, la fenitoína puede bloquear los canales de sodio dependiente de voltaje de las neuronas e inhibe la entrada de calcio a través de las membranas neuronales, de esta manera ayuda a estabilizar las membranas. Además, disminuye la transmisión sináptica y la potencialización posttetánica de la sinapsis.

La fenitoína incrementa la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa de las neuronas y/o de las células de la glía. También está influenciado por el sistema del segundo mensajero inhibiendo la fosforilación de proteínas del sistema calcio-calmodulina y posiblemente altera la producción cíclica del nucleótido o su metabolismo.

Como antiarrítmico, la fenitoína puede actuar normalizando la entrada de sodio y de calcio en las fibras cardíacas de Purkinje. La automaticidad ventricular anormal y la repuesta de membrana se disminuyen. También La fenitoína acorta el período refractario y por lo tanto el intervalo QT y la duración del potencial de acción.

El mecanismo exacto de la acción antineurálgica también se desconoce. La fenitoína puede actuar en el SNC disminuyendo la transmisión sináptica o para disminuir la agregación de la estimulación temporal que provoca una descarga neuronal. La fenitoína incrementa el umbral del dolor facial y acorta la duración del ataque disminuyendo el automantenimiento de excitación y de activación repetitiva.

Como relajante del músculo esquelético el mecanismo de acción es similar a la acción anticonvulsivante. En los trastornos del movimiento, el efecto estabilizador de membrana reduce la activación repetitiva sostenida anormal y la potencialización de las células neuromusculares.

Otras acciones relacionadas a la fenitoína es que este medicamento incrementa significativamente la actividad de algunas isoenzimas del CYP P450, al sistema enzimático uridina difosfato glucoronosil transferasa (UDPGT) y a la enzima epóxidohidrolasa, incrementando así, el metabolismo de otros medicamentos. También la fenitoína puede competir con algunos medicamentos que se metabolizan por las mismas isoenzimas CYP (CYP 2C9 y CYP 2C19) disminuyendo la depuración metabólica de estos agentes.

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

La fenitoína cuando se administra por vía oral se absorbe de forma lenta y variable, rápidamente por vía intravenosa y muy lentamente pero de forma completa por vía intramuscular. Se distribuye en el líquido cefalorraquídeo, saliva, semen, líquido gastrointestinal, bilis y leche materna, también cruza la placenta y las concentraciones séricas en el feto son iguales a las concentraciones maternas.

La unión a proteínas es muy alta del 90% o más y puede ser menor o más baja en neonatos (84%) y recién nacidos con hiperbilirrubinemia. También se altera en pacientes con hipoalbuminemia, en uremia, en traumatismo agudo y en mujeres embarazadas.

La fenitoína se biotransforma a través de la vía hepática microsomal del sistema de enzimas oxidativas del citocromo P450, específicamente el CYP2, la velocidad de biotransformación se incrementa en niños, mujeres embarazadas, mujeres en período menstrual y en pacientes con traumatismo agudo y se disminuye en personas de edad avanzada.

El principal metabolito inactivo de la fenitoína es el 5-(p-hidroxipentil)-5-fenilhidantoína (HPPH). La fenitoína puede metabolizarse lentamente en un pequeño número de pacientes debido a su predisposición genética, la cual puede causar una limitada disponibilidad enzimática y falta de inducción.

Debido a que la fenitoína muestra una farmacocinética saturable, orden cero o dosis-dependiente, la vida media aparente cambia con las dosis y concentraciones séricas. Esto se debe a la saturación del sistema enzimático responsable del metabolismo de la fenitoína, la cual ocurre a concentraciones terapéuticas del medicamento. De esta forma, una cantidad constante del medicamento se metaboliza (metabolismo de capacidad limitada) y los pequeños incrementos en la dosis pueden ocasionar grandes cantidades desproporcionadas en las concentraciones séricas y en la vida media aparente,

ocasionando una inesperada toxicidad.

El tiempo de concentración máxima después de la administración de fenitoína sódica en suspensión oral, es de 1.5 a 3 horas con una concentración terapéutica sérica de 10 a 20 mcg/ml, alcanzando concentraciones séricas en estado de equilibrio entre los 5 a 10 días con dosis diarias de 300 mg. Las concentraciones séricas de 20 a 40 mcg/ml generalmente provocan síntomas de toxicidad. Dosis mayores de 40 mcg/ml producen toxicidad severa. Las concentraciones séricas de fenitoína que se requieren para alcanzar la eficacia terapéutica pueden ser influenciadas por el tipo de convulsión. Por ejemplo, para el control de las crisis convulsivas parciales simples o complejas, con o sin convulsiones tónico clónicas o en status epilepticus, pueden ser necesarias concentraciones mayores (28 mcg/ml) que las que se requieren para controlar las crisis convulsivas solo tónico clónicas (10-20 mcg/ml). Ocasionalmente. Los pacientes pueden controlar sus convulsiones con concentraciones de fenitoína de 6 a 9 mcg/ml. De esta forma el tratamiento efectivo debe guiarse por la respuesta clínica no por las concentraciones séricas del medicamento. En pacientes que tienen hipoalbuminemia y/o insuficiencia renal o quienes están tomando otros medicamentos que desplazan los sitios de unión de la fenitoína, las concentraciones séricas de 5 a 10 mcg/ml pueden ser adecuadas. Para las arritmias cardíacas, las concentraciones plasmáticas de 10 a 18 mcg/ml pueden ser efectivas.

La fenitoína se elimina principalmente por vía renal como metabolitos; también en las heces, en la leche materna y en pequeñas cantidades en la saliva.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 4 de octubre de 2019.