



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FENITOINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Derivados de la hidantoína.

Código ATC: N03AB02.

3.1. Farmacodinamia

La fenitoína es un medicamento antiepiléptico eficaz en el tratamiento de la epilepsia. Su lugar de acción principal es la corteza motora cerebral donde inhibe la propagación de la actividad convulsivante. Al promover la difusión de sodio desde las neuronas, la fenitoína tiende a estabilizar el umbral de hiperexcitabilidad causada por una excesiva estimulación o por cambios ambientales que reducen el gradiente de sodio de membrana. Esta estabilización incluye la disminución de la potenciación post-tetánica 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 tónico-clónicas.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Fenitoína es un ácido débil y por tanto su hidrosolubilidad es limitada incluso en el intestino. El compuesto experimenta una absorción baja y variable después de la administración oral. Tras la absorción oral, se distribuye rápidamente a todos los tejidos.

Distribución

La vida media plasmática de fenitoína en el hombre tiene una media de 22 horas con un rango de 7 a 42 horas. Los niveles terapéuticos en el estado de equilibrio se alcanzan a los 7 a 10 días tras el comienzo del tratamiento con las dosis recomendadas de 300 mg/día. Para la fenitoína sódica, la T_{máx} es entre 1½ y 3 horas. Fenitoína tiene un volumen de distribución aparente de 0,6 L/kg y se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas (90%), principalmente a albúmina. Los niveles de fenitoína libre pueden alterarse en pacientes cuyas características de unión a proteínas difieren de las normales. La fenitoína se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR), saliva, semen, fluidos gástricos, bilis y leche materna. La concentración de Fenitoína en el líquido cefalorraquídeo, cerebro y saliva se aproxima al nivel de fenitoína libre en plasma.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Biotransformación

La fenitoína se transforma en el hígado mediante metabolismo oxidativo. La vía principal es la 4-hidroxilación que produce el 80% de todos los metabolitos. La principal ruta metabólica se realiza a través del citocromo CYP2C9 (90% del aclaramiento intrínseco total) mientras que el CYP2C19 tiene una menor implicación en este proceso (10 % de aclaramiento neto intrínseco total). Sin embargo, esta contribución relativa del CYP2C19 al metabolismo de la fenitoína puede incrementarse a concentraciones más altas de fenitoína. Debido a que el sistema enzimático del citocromo implicado en la hidroxilación de la fenitoína en el hígado se satura con altas concentraciones séricas, con pequeños incrementos en la dosis de fenitoína se puede alargar la vida media y alcanzarse mayores niveles en plasma cuando la dosis se encuentra por encima o en el máximo del rango terapéutico. Cuando se produce un aumento en la dosis de un 10% o más, puede aumentarse desproporcionadamente el estado de equilibrio y como resultado producirse una intoxicación. Los inhibidores del CYP2C9 tales como fenilbutazona y sulfafenazol, han demostrado alterar el aclaramiento de Fenitoína. Esta disminución en el aclaramiento también se ha producido en pacientes a los que se les estaba administrando inhibidores del CYP2C19, tales como ticlopidina.

Eliminación

La mayor parte del medicamento se excreta en la bilis como metabolitos inactivos que se reabsorben en el tracto intestinal y se eliminan por la orina mediante filtración glomerular y en mayor porcentaje por secreción tubular. Menos de un 5% de Fenitoína se excreta como compuesto sin metabolizar.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios de carcinogénesis en ratones y en ratas se observó en concentraciones plasmáticas relevantes en humanos, un incremento de tumores hepatocelulares en ratones, pero no en ratas. La relevancia clínica de estos tumores en roedores es desconocida.

Los ensayos de toxicidad genética revelaron que la fenitoína no era mutagénica en las bacterias ni en las células de mamíferos in vitro. Es clastógena in vitro, pero no in vivo. Por tanto, el riesgo de genotoxicidad es bajo.

La fenitoína es teratógena en ratas, ratones y conejos. Las malformaciones observadas son similares a las observadas en humanos y a las descritas para el síndrome hidantoínico fetal. Fenitoína aumenta la tasa de reabsorción e interrumpe el desarrollo normal del embrión en numerosas especies (ratón, rata, conejo, gato y mono). Además, puede producir la pérdida completa de las camadas en ratones, ratas y conejos.

Se observó interrupción en el desarrollo postnatal de las crías de rata y un aumento en la tasa de mortalidad postnatal cuando éstas fueron expuestas a dosis altas de fenitoína durante la última fase de la gestación y durante la lactancia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Aunque en los estudios realizados con animales fenitoína no tuvo efectos directos sobre la fertilidad, la administración de este medicamento produce reducción de la tasa de fecundidad en ratas macho. Se desconoce el efecto de la fenitoína sobre la fertilidad de las hembras.

4. INDICACIONES

Tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas primarias generalizadas, convulsiones parciales con o sin generalización secundaria

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

100 mg cada 8 horas.

Dosis de mantenimiento: 300 a 400 mg al día, dividida en tomas iguales, cada 8 horas.

Niños y adolescentes

Dosis inicial: 3 a 5 mg/kg/día dividida en tomas iguales, cada 8 horas.

Dosis diaria de mantenimiento: 4 a 8 mg/ kg/ día, dividida en tomas iguales, cada 8 horas

5.2. Dosis máxima

Adultos: 500 mg/día.

Niños: 300 mg al día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

En los pacientes de edad avanzada, en pacientes con la función hepática alterada o aquellos que están gravemente enfermos, se deberá monitorizar estrechamente las concentraciones del medicamento en sangre total ya que pueden mostrar signos tempranos de toxicidad hepática durante el tratamiento con fenitoína.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Usar dosis individualizadas.

Origen étnico

En personas de origen africano o afrodescendientes se requiere control periódico de niveles del medicamento y de pruebas hepáticas, debido al riesgo aumentado de hepatotoxicidad y otras reacciones de hipersensibilidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Para obtener el máximo beneficio, se debe realizar un ajuste de la dosis de forma individualizada. En algunos casos será necesario determinar los niveles séricos del medicamento para obtener la dosis adecuada. En la mayoría de los casos, con niveles plasmáticos de fenitoína entre 10 microgramos/ml y 20 microgramos/ml, se obtiene un control óptimo de las crisis epilépticas sin signos clínicos de toxicidad, aunque algunos casos leves de crisis tónico-clónicas pueden controlarse con niveles séricos más bajos. A las dosis recomendadas, se requiere un periodo de 7 a 10 días para que los niveles séricos de fenitoína alcancen el estado de equilibrio, por ello, los cambios en la dosis se deben realizar en intervalos de 7 a 10 días. Después de cada dosis de fenitoína deberá tomarse por lo menos medio vaso de agua. En aquellos casos en que el paciente muestre tendencia a las náuseas y pesadez gástrica, las dosis pueden ser administradas durante o después de las comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea, macrocitosis, anemia megaloblástica, linfadenopatías que incluyen hiperplasia benigna de los nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Trastornos del sistema inmunológico

Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, lupus eritematoso sistémico, periarteritis nudosa y anomalías en las inmunoglobulinas, reacción anafilactoide y anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso

Nistagmos, ataxia, alteración del habla, alteraciones del gusto, disminución de la coordinación, confusión mental, mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, sacudidas motoras, cefalea, parestesia, somnolencia, discinesias incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por fenotiazina y otros medicamentos neurolépticos. Con dosis elevadas y/o uso prolongado de Fenitoína se ha notificado: polineuropatía periférica predominantemente sensorial y atrofia cerebelosa.

Trastornos gastrointestinales

Vómito, náusea y estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, afectación del hígado.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas de fiebre que incluyen erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. En menor proporción se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, que pueden llegar a ser mortales, incluyen dermatitis ampollosa, exfoliativa o purpúrea, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Endurecimiento de los rasgos faciales, engrosamiento labial, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie. El uso de Fenitoína a largo plazo (más de 10 años) en pacientes con epilepsia crónica se ha asociado con fracturas óseas y osteomalacia. También se han notificado osteoporosis, disminución de la densidad ósea, osteopenia y otras alteraciones del metabolismo óseo, como hipocalcemia, hipofosfatemia y niveles disminuidos de metabolitos de la vitamina D.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La fenitoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y es propensa al desplazamiento competitivo. La fenitoína es metabolizada por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo (CYP) P450 y es particularmente susceptible a las interacciones inhibitorias de medicamentos porque está sujeta a metabolismo saturable.

Medicamentos que pueden aumentar potencialmente los niveles séricos de fenitoína:

Azapropazona, fenilbutazona, salicilatos, halotano, cloranfenicol, eritromicina, isoniazida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol, trimetoprima, sulfafenazol, sulfisoxazol, sulfonamidas felbamato, oxcarbazepina, valproato sódico, succinimidas, topiramato, anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, voriconazol, capecitabina, fluorouracilo, clordiazepóxido, diazepam, disulfiram, metilfenidato, trazodona, viloxazina, amiodarona, dicumarol, diltiazem, nifedipino, ticlopidina, cimetidina, fluvastatina, estrógenos, Tacrolimus, tolbutamida, omeprazol, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, alcohol (ingesta aguda).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Medicamentos que pueden disminuir potencialmente los niveles séricos de fenitoína:

Ciprofloxacino, rifampicina, vigabatrina, bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato, sucralfato, fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir, teofilina, reserpina, ácido fólico, diazóxido. Hierba de San Juan, alcohol (ingesta crónica).

Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína:

Ciprofloxacino, carbamazepina, fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico, antineoplásicos, clordiazepóxido, diazepam, fenotiazinas.

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden ser alterados por la administración de fenitoína:

Doxiciclina, rifampicina, tetraciclina, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, valproato sódico, ácido Valproico, posaconazol, voriconazol, albendazol, praziquantel, tenipósido

Antirretrovirales delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, teofilina, digitoxina, digoxina, mexiletina, nifedipino, nimodipino, nisodipino, quinidina, verapamilo, corticosteroides, warfarina, ciclosporina, furosemida, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, anticonceptivos orales, diazóxido, inmunosupresores, alcuronio, cisatracurio, pancuronio, rocuronio, vecuronio, metadona, clorpropamida, gliburida, tolbutamida, clozapina, paroxetina, quetiapina, sertralina, vitamina D.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La fenitoína puede reducir los niveles séricos de yodo unido a proteínas. También puede producir resultados inferiores a los normales en los test de dexametasona o en el test de metirapona. La Fenitoína puede producir aumentos de la glucosa en sangre o de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), así como puede afectar a las pruebas de metabolismo del calcio y glucosa en sangre.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Su uso con otros anticonvulsivantes amerita el ajuste de dosis individuales de acuerdo con la concentración plasmática de cada fármaco.

El consumo de alcohol puede alterar las concentraciones plasmáticas del fármaco modificando la respuesta terapéutica.

La fenitoína no es eficaz para el tratamiento de los ataques de ausencia (epilepsia de pequeño mal). En el caso de que en el mismo paciente se presenten ataques de ausencia y convulsiones tónico-clónicas (epilepsia de gran mal), es necesario un tratamiento farmacológico combinado.

La fenitoína puede precipitar o agravar las crisis de ausencia y crisis mioclónicas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La fenitoína no está indicada en el tratamiento de las convulsiones por hipoglucemia u otras causas metabólicas. Para distinguirlas se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados.

No se debe interrumpir bruscamente el tratamiento con fenitoína, ya que podría aumentar la frecuencia de las convulsiones, pudiéndose producir un estatus epiléptico. Cuando a juicio del médico, se necesite una reducción en la dosis, una interrupción o una sustitución del tratamiento, ésta se debe hacer de manera gradual.

La ingesta aguda de alcohol puede incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que la ingesta crónica de alcohol puede disminuirlos.

Se recomienda el control periódico de los niveles séricos del medicamento y de las pruebas de funcionalismo hepático.

Pacientes con discrasia sanguínea, diabetes mellitus, disfunción hepática y/o renal, lupus eritematoso sistémico, hipotensión arterial.

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

8.2. Embarazo

Varios informes sugieren una asociación entre el uso de anticonvulsivantes en mujeres con epilepsia y una alta incidencia de defectos congénitos en bebés nacidos de estas mujeres.

Se han notificado casos de un síndrome hidantoínico fetal, que se caracteriza por anomalías del crecimiento prenatal, incluyendo microcefalia y deficiencia mental. Si bien este síndrome se ha notificado en madres que tomaban fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadiona, todas estas características están interrelacionadas y frecuentemente asociadas con el retraso del crecimiento intrauterino por otras causas. También se ha comunicado la aparición de varios casos de cáncer, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres se encontraban en tratamiento con fenitoína durante el embarazo. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo toma, debe informarse a la paciente del riesgo potencial para el feto.

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.

La fenitoína es teratógena en ratas, ratones y conejos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.3. Lactancia

No está recomendada la lactancia en mujeres en tratamiento con fenitoína ya que hay indicios de que se excreta a bajas concentraciones por la leche materna. La concentración de fenitoína en leche materna es aproximadamente un tercio de la concentración plasmática de la madre. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La dosis letal en pacientes pediátricos es desconocida. La dosis letal en adultos se estima que está entre 2 y 5 gramos.

Los síntomas iniciales de sobredosis son: nistagmos, ataxia y disartria. Otros síntomas son temblores, hiperreflexia, somnolencia, adormecimiento, letargia, habla arrastrada, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente puede llegar a estar comatoso e hipotenso. La muerte puede deberse a fallo respiratorio y circulatorio.

Existen notables diferencias interindividuales con respecto a las concentraciones séricas de fenitoína que producen toxicidad. El nistagmos en la mirada lateral se produce normalmente con 20 mcg/mL, la ataxia con 30 mcg/mL y la disartria y el letargo aparecen cuando la concentración sérica es superior a 40 mcg/mL. No obstante, se han comunicado concentraciones séricas de hasta 50 mcg/mL sin evidencia de toxicidad. Se han ingerido dosis de hasta 25 veces la dosis terapéutica de fenitoína dando lugar a concentraciones séricas superiores a 100 microgramos/mL, con recuperación total. Se han notificado casos de disfunción cerebelosa irreversible y atrofia cerebelosa.

10.2. Tratamiento

El tratamiento no es específico dado que no hay antídoto conocido para una sobredosis.

Debe prestarse atención a la correcta funcionalidad de los sistemas respiratorio y circulatorio y emplear las medidas de apoyo pertinentes. Puede considerarse la hemodiálisis ya que la fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. En niños con intoxicación grave se han utilizado el recambio transfusional total.

En casos de sobredosis aguda debe considerarse la posibilidad de que estén presentes otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), como el alcohol.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante el periodo de lactancia, a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítese actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental.

No suspenda el medicamento sin la indicación de su médico tratante.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre 2022

