



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FENITOINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Derivados de 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 / Distribución

Después de la administración intravenosa la vida media plasmática en humanos 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 µg/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%); atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna, pero a una concentración inferior a la del plasma materno.

Biotransformación / Eliminación

La fenitoína se metaboliza en su mayor parte en el hígado, en los microsomas hepáticos, se oxida 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.





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>

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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 anticonvulsivantes, ha habido reportes de un síndrome hidantoinico 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. Existen algunos reportes aislados de cáncer, incluso neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo. Un alto porcentaje de pacientes presentan 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.

4. INDICACIONES

Tratamiento de los estatus epilépticos de tipo tónico-clónico.
Crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales simples o complejas.
Tratamiento y prevención de las convulsiones durante y/o después de la neurocirugía
Arritmias auriculares y ventriculares especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Tratamiento de los estatus epilépticos de tipo tónico-clónico
Crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales simples o complejas

Adultos

Dosis de carga: 10 - 15 mg/kg de peso, vía intravenosa, a una velocidad que no supere los 50 mg/min.

Dosis de mantenimiento: 5 - 7 mg/kg/24 h, fraccionadas en 3 dosis (una cada 8 h).

Neonatos y niños

Dosis de carga: 15 - 20 mg/kg de peso vía intravenosa a una velocidad de infusión de 1 - 3 mg/kg/minuto.

Dosis de mantenimiento de: 5 mg/kg/día, dividida cada 12 horas.





Tratamiento y prevención de las convulsiones durante y/o después de la neurocirugía

Adultos

Dosis de carga: 15 -18 mg/kg de peso, fraccionada en 3 dosis, la mitad de la dosis inicialmente, un cuarto de la dosis a las 8 horas y el cuarto de dosis restante a las 6 horas.

Dosis de mantenimiento de: 100 mg administrada cada 8 horas.

Neonatos y niños

Dosis de carga: 15 mg/kg de peso.

Dosis de mantenimiento de: 5 mg/kg/día.

Arritmias auriculares y ventriculares especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica

Adultos

50 a 100 mg vía intravenosa cada 10 a 15 minutos, hasta que revierte la arritmia o se alcance la dosis máxima de 1000 mg. La velocidad de inyección no debe superar 25 - 50 mg/min.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. 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 / Insuficiencia hepática

Debido a un aumento de la fracción de fenitoína libre en pacientes con enfermedad renal o hepática o en los que tienen hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe realizarse con precaución. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La depuración de fenitoína disminuye ligeramente en los pacientes de edad avanzada y puede requerirse una dosis menor o una menor frecuencia de administración.

La dosis total se debe reducir, así como la velocidad de administración a 25 mg/min o incluso hasta 5 - 10 mg/minuto.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Inicialmente, se reduce la dosis a 5 mg/kg/día administrado en dos o tres dosis divididas por igual, con una posología posterior individualizada, hasta un máximo de 300 mg diarios. Una posología de mantenimiento diaria recomendada habitualmente





se administra entre 4 a 8 mg/kg. Los niños de más de 6 años y los adolescentes pueden requerir la dosis de adultos mínima (300 mg/día).

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Debe administrarse lentamente. En adultos, la velocidad no debe ser superior a 50 mg/min y en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) debe ser de 25 mg/min. En niños y neonatos, la velocidad de administración no debe exceder de 3 mg/kg/min.

La solución inyectable puede administrarse vía IV. También puede administrarse en infusión IV, diluyendo exclusivamente en suero fisiológico a una concentración final entre 1 - 10 mg/mL. La administración debe comenzar inmediatamente después de que se haya preparado la mezcla y deberá completarse al cabo de una hora; se deberá utilizar un filtro en línea de 0,22 - 0,50 micrones.

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 $\mu\text{g/mL}$.

Durante la administración de la infusión se recomienda el control de las constantes vitales y del ECG.

6. REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito con porcentajes de incidencia y severidad variables.

Infecciones e infestaciones

Aumento de la incidencia de infecciones microbianas.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia y linfadenopatía.

Trastornos del sistema nervioso

La mayoría de estas reacciones adversas suelen ser dosis dependientes. Se han descrito casos de nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental, vértigo, insomnio, nerviosismo y cefaleas, disquinesias, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, ideación y comportamiento suicida.





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 cardiacos

Reacciones cardiotóxicas graves con depresión de la conducción atrial y ventricular, y fibrilación ventricular. También puede aparecer periarteritis nodosa. Estas complicaciones se suelen producir más frecuentemente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento y daño hepático. Aumento de la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Aspereza de las facciones, ensanchamiento de los labios, hiperplasia gingival, y enfermedad de Peyronie. Se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con fenitoína.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Rash cutáneo morbiliforme o escarlatiniforme acompañado o no de fiebre, dermatitis exfoliativa, lupus eritematoso, con una frecuencia muy rara: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Hiperglicemia, irritación local, inflamación, hipersensibilidad, necrosis, y escara.

Exploraciones complementarias

Anormalidades en las inmunoglobulinas, prueba de la función tiroidea anormal, perversión del gusto o alteración del gusto.

“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://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas.





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>

Son varias los fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectadas por la fenitoína.

La determinación de los niveles séricos de fenitoína es de particular ayuda cuando se sospecha de posibles interacciones de fármacos.

Fármacos que pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína:

Cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, tolbutamida, isoniazida, fenilbutazona, salicilatos, clordiazepóxido, fenotiazinas, 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, ácido fólico.

Siempre que sea posible, y especialmente si se sospecha una interacción medicamentosa, se determinarán los niveles séricos de fenitoína.

Con el alcohol y los medicamentos que producen depresión del SNC puede potenciarse la depresión del SNC.

Los pacientes que reciben preparaciones de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales relacionados, tienen niveles plasmáticos de fenitoína inferiores a los esperados. La fenitoína no se debería administrar concomitantemente con una preparación de alimentación enteral. En estos pacientes podría ser necesario un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.





7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La fenitoína puede interferir en las siguientes pruebas de laboratorio: Metirapona, dexametasona, yodo unido a proteínas, glucosa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa (GGT).

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Recientemente ha sido reportada en la literatura científica una mayor incidencia de nacimientos de niños con malformaciones congénitas múltiples en madres epilépticas que recibieron tratamiento con fármacos anticonvulsivantes.

Aunque no ha sido posible establecer actualmente una relación causa-efecto, el médico tratante debe tomar en cuenta el riesgo que implica el embarazo en pacientes epilépticas que reciben tratamiento con fármacos anticonvulsivantes y aquellos derivados de una supresión brusca del tratamiento, tales como: desencadenamiento de un "estatus" epiléptico o bien, la reaparición de convulsiones con los consecuentes peligros para la madre y el producto de la concepción que ello representa.

Su uso simultáneo con fenobarbital amerita el ajuste de dosis individuales de acuerdo con la concentración plasmática de ambos fármacos.

No se aconseja la administración de fenitoína por vía intramuscular porque pueden transcurrir hasta 24 horas para la obtención de las concentraciones máximas plasmáticas, ya que la absorción por dicha vía es errática.

Una ingestión aguda de alcohol puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína mientras que una ingesta crónica los puede disminuir.

Síndrome de hipersensibilidad (HSS, por sus siglas en inglés) o reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) en pacientes que toman medicamentos anticonvulsivos, incluyendo la fenitoína. Algunos de estos eventos han sido fatales o han puesto en peligro la vida.

La fenitoína puede causar eventos adversos raros graves en la piel, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser fatales. Aunque las reacciones cutáneas graves pueden ocurrir sin previo aviso, los pacientes deben estar atentos a la aparición de salpullido y otros síntomas de HSS/DRESS.





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>

Se ha reportado hepatitis tóxica y daño hepático, que pueden ser fatales en raros casos. Estos incidentes, ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionadas con HSS/DRESS.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína ha variado desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser discontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

Los pacientes con insuficiencia hepática, pacientes de edad avanzada, o quienes estén gravemente enfermos, pueden mostrar signos tempranos de toxicidad.

Ocasionalmente se han presentado complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, en relación con la administración de fenitoína. Éstas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoína, podría ocurrir una disminución en el control de los ataques.

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o rara vez como disfunción cerebelar irreversible y/o atrofia del cerebelo.

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.

Se recomienda que, al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del producto. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con hipotensión e insuficiencia cardíaca grave, discrasias sanguíneas (porfiria), diabetes mellitus, disfunción hepática y/o renal, lupus eritematoso sistémico.

La fenitoína puede interferir el metabolismo de la vitamina D, esto puede conducir a la deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de osteomalacia, fracturas de huesos, la





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>

osteoporosis, la hipocalcemia y la hipofosfatemia en pacientes epilépticos tratados crónicamente. La osteomalacia ha sido asociada con el tratamiento con fenitoína y se considera debida a la interferencia de la fenitoína con el metabolismo de la vitamina D.

La exposición a las hidantoinas antes del parto puede producir un aumento del riesgo de hemorragia que ponga en peligro la vida del neonato. Las hidantoinas también pueden producir deficiencia de vitamina K en la madre, lo que conlleva a un aumento de hemorragia materna durante el parto.

8.2. Embarazo

Durante el embarazo puede incrementarse la frecuencia de convulsiones debido a una alteración en la absorción o metabolismo de la fenitoína.

No se debe suspender la medicación antiepiléptica si se está administrando para prevenir crisis de gran mal, ya que puede precipitarse un estatus epiléptico, lo que conlleva el riesgo de producir hipoxia grave en la madre y en el feto.

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 administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

No se recomienda la lactancia materna en las pacientes tratadas con fenitoína, ya que este medicamento se secreta en la leche materna.

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo AV de segundo y tercer grado, pacientes con síndrome de Stokes Adams.

Insuficiencia hepática.

Anemia aplásica.

Lupus eritematoso.

Linfomas.





10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se desconoce cuál es la dosis letal en niños, mientras que en adultos está comprendida entre 2 - 5 gramos.

Existen notables diferencias interindividuales con respecto a las concentraciones séricas de fenitoína que producen toxicidad.

Niveles plasmáticos por encima del intervalo terapéutico pueden no ir acompañados de clínica, por lo que es necesario determinar los niveles séricos de fenitoína.

Los síntomas iniciales de intoxicación pueden indicar niveles séricos elevados, como nistagmo en la mirada lateral (20 $\mu\text{g/mL}$), ataxia (30 $\mu\text{g/mL}$), disartria y letargo (> 40 $\mu\text{g/mL}$). No obstante, se han comunicado concentraciones séricas de hasta 50 $\mu\text{g/mL}$ sin evidencia de toxicidad.

Otros síntomas indicativos de sobredosis son temblor, hiperreflexia, letargo, lenguaje titubeante, náuseas, vómitos, coma e hipotensión. Se puede producir la muerte por depresión respiratoria y circulatoria.

Se han ingerido dosis de hasta 25 veces la dosis terapéutica de fenitoína dando lugar a concentraciones séricas superiores a 100 $\mu\text{g/mL}$, 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.

Se recomienda lavado gástrico más carbón activado si ha transcurrido menos de 6 horas tras la ingesta, monitorización cardíaca y tratamiento de soporte.

El papel de la hemodiálisis es controvertido, puesto que la fenitoína presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (90%). Sin embargo, algunos autores sí consideran útil la hemodiálisis ya que el 10% restante (fracción libre de la fenitoína) es la parte responsable de sus efectos y de la toxicidad. No existe suficiente evidencia científica al respecto.





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

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Protéjase de la luz.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2019



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

