

Fenitoína Sódica

Comprimidos 100 mg

Anticonvulsivante/Antiepiléptico

Composición

Cada comprimido contiene:

Fenitoína sódica 100 mg

Excipientes: c.s.p. 1 comp.

Indicaciones:

Fenitoína está indicada en el tratamiento de las siguientes condiciones:

- **Epilepsia:** control de crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y de crisis convulsivas parciales (focales incluyendo el lóbulo temporal) o una combinación de éstas.
- Tratamiento de convulsiones que ocurren durante o después de una neurocirugía y/o daño severo en la cabeza.
- Tratamiento de la neuralgia del trigémino pero sólo como segunda línea de terapia si carbamazepina no es eficaz, o si el paciente es intolerante a la carbamazepina.

Interacciones medicamentosas:

Alcohol

El consumo agudo de alcohol puede aumentar los niveles séricos de fenitoína mientras que el alcoholismo crónico puede disminuir los niveles séricos.

Alcohol o fármacos opioides que generen dependencia.

La administración concomitante de fenitoína con disulfiram puede resultar en niveles plasmáticos aumentados de fenitoína.

También la medicación crónica con fenitoína puede aumentar el metabolismo de metadona y puede precipitar los síntomas de retiro del fármaco en pacientes que son tratados con opioides que generan dependencia.

Anestésicos

El uso crónico de fenitoína previo a la anestesia puede aumentar el metabolismo de los anestésicos enflurano, halotano y metoxiflurano.

Analgésicos

Aspirina, fenilbutazona y posiblemente otros AINEs aumentan las concentraciones plasmáticas de fenitoína. El metabolismo de paracetamol puede verse aumentado en pacientes que toman fenitoína, lo que puede reducir el efecto terapéutico de paracetamol. Se han descrito reportes aislados de pacientes que toman fenitoína. Se debe evitar el uso concomitante de azapropazona.

Antiácidos

Puede reducir la absorción de fenitoína, los niveles plasmáticos de fenitoína, y el control de las crisis convulsivas. El uso concurrente no necesita ser evitado pero sí la separación de la dosis por dos a tres horas pueden minimizar tales efectos.

El uso concurrente de fenitoína con cualquier forma farmacéutica que contenga calcio puede disminuir la biodisponibilidad de ambos se deben tomarse con espacios de una a tres horas.

Antihelmínticos

La fenitoína puede reducir las concentraciones plasmáticas de mebendazol y reducir la concentración plasmática de praziquantel.

Antiarrítmicos

El efecto terapéutico de disopiramida, mexiletina y quinidina es disminuido por la administración concurrente de fenitoína. La administración concomitante de amiodarona puede resultar en niveles plasmáticos aumentados de fenitoína.

Antibacterianos

La concentración plasmática de fenitoína es disminuida por la isoniazida (en acetiladores lentos), cloranfenicol, claritromicina, y puede ser aumentada por metronidazol. Co-trimoxazol, trimetoprima y posiblemente otras sulfonamidas aumentan la concentración plasmática de fenitoína y el efecto antifolato, mientras que las rifampicinas disminuyen la concentración plasmática de fenitoína. La concentración plasmática de fenitoína puede ser aumentada o disminuida por ciprofloxacino.

La concentración plasmática de doxiciclina es reducida por fenitoína. La concentración plasmática de cloranfenicol puede ser aumentada o disminuida por fenitoína. La fenitoína puede afectar de forma negativa el efecto de rifampicina.

Anticoagulantes

La administración concomitante de fenitoína con anticoagulantes (derivados de la cumarina o de la indandiona) puede resultar en niveles plasmáticos aumentados de fenitoína. La fenitoína puede afectar negativamente el efecto de dicumarol.

El metabolismo de nicumalona es acelerado con la posibilidad de un efecto anticoagulante reducido pero también se ha reportado aumento. El efecto de fenitoína sobre warfarina es variable, y se debe determinar los tiempos de protrombina.

Antidepresivos

El tratamiento con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), o maprotilina pueden disminuir el umbral convulsivo y disminuir los efectos anticonvulsivantes de fenitoína, también la depresión del SNC puede verse aumentada. Puesto que el umbral convulsivo es reducido, la dosis de fenitoína puede requerir ser ajustada. Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, trazodona y viloxazina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de fenitoína. La fenitoína también puede afectar de forma negativa el efecto de sertralina. La fenitoína puede reducir las concentraciones plasmáticas de mianserina y paroxetina. Los niveles séricos de fenitoína pueden ser reducidos por el uso concomitante de preparaciones herbales que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Esto se debe a la inducción de enzimas metabolizadoras de fármacos por la hierba de San Juan. Por lo tanto, las preparaciones que contengan la hierba de San Juan no deben ser combinadas con fenitoína. El efecto inductor puede persistir por al menos 2 semanas después de terminar el tratamiento con la hierba de San Juan. Si un paciente ya está tomando la hierba de San Juan, examinar los niveles del anticonvulsivante y discontinuar la hierba de San Juan. Los niveles del anticonvulsivante pueden aumentar al discontinuar la hierba de San Juan. La dosis del anticonvulsivante puede requerir ser ajustada.

Antidiabéticos

El uso concurrente de fenitoína con antidiabéticos orales puede resultar en niveles séricos aumentados de glucosa con posibilidad de hiperglicemia. Tolbutamida aumenta las concentraciones plasmática de fenitoína de forma transitoria, aumentando posiblemente su toxicidad. La fenitoína reduce posiblemente la concentración plasmática de repaglinida (evitar el uso concomitante).

Antiepilépticos afectados por la fenitoína

Fenitoína frecuentemente reduce las concentraciones plasmáticas de clonazepam, carbamazepina, lamotrigina, tiagabina, topiramato y valproato, algunas veces reduce la

concentración plasmática de etosuximida y primidona y frecuentemente aumenta la concentración plasmática de fenobarbital.

Antiepilépticos que tienen algún efecto sobre fenitoína

Carbamazepina, fenobarbital, primidona y valproato sódico puede aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Vigabatrin frecuentemente disminuye la concentración plasmática de fenitoína. Etosuximida y topiramato algunas veces aumentan la concentración plasmática de fenitoína. Altas dosis de oxcarbazepina pueden aumentar la concentración plasmática de fenitoína. La administración concomitante de dos o más antiepilépticos puede aumentar la toxicidad sin un correspondiente aumento en el efecto antiepiléptico. Las interacciones entre antiepilépticos individuales puede complicar el monitoreo del tratamiento y causar efectos aumentados, aumento de la sedación, y disminución de las concentraciones plasmáticas. Estas interacciones son altamente variables e impredecibles. Por lo tanto frecuentemente es aconsejable el monitoreo plasmático con la terapia combinada.

Antifúngicos

La administración concomitante de fenitoína y miconazol, anfotericina B o fluconazol puede resultar en un aumento de la concentración plasmática de fenitoína. La concentración plasmática de itraconazol puede ser reducida por la fenitoína.

El uso concurrente de ketoconazol con fenitoína puede resultar en la alteración del metabolismo de ambos fármacos.

Se ha reportado que fenitoína reduce los niveles de voriconazol y que voriconazol aumenta los niveles de fenitoína; puede ser necesario ajustar la dosis.

Antihipertensivos

Diazóxido puede disminuir la concentración plasmática de fenitoína. Se recomienda tener cuidado cuando diltiazem, nifedipino o verapamilo serán usados concurrentemente con fenitoína, puesto que estos son medicamentos que se unen altamente a proteínas puede ocurrir cambios en las concentraciones séricas del medicamento libre no unido. Fenitoína puede reducir el efecto de felodipino, isradipino, nisoldipino y probablemente nicardipino, nifedipino y otros dihidropiridinas, diltiazem y verapamilo.

Antimaláricos

Produce antagonismo del efecto anticonvulsivante. Se observa un riesgo aumentado de efecto antifolato con pirimetamina.

Fármacos antiplaquetarios

Ticlopidina aumenta la concentración plasmática de fenitoína con riesgo de toxicidad.

Antipsicóticos

Fenitoína acelera el metabolismo de clozapina, quetiapina y sertindol, reduciendo las concentraciones plasmáticas. El tratamiento con haloperidol, fenotiazinas, tioxantinas y loxapina puede reducir el umbral convulsivo y disminuir los efectos anticonvulsivantes de fenitoína.

Antivirales

Las concentraciones plasmáticas de indinavir, nelfinavir, lopinavir y saquinavir son reducidas posiblemente por la fenitoína.

Nelfinavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de fenitoína; por lo tanto la concentración de fenitoína debe ser monitoreada durante la coadministración. Zidovudina puede aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Ansiolíticos e hipnóticos

Diazepam, clordiazepóxido, clonazepam y posiblemente otras benzodiazepinas aumentan, disminuyen o pueden no afectar las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Fenitoína puede reducir las concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas.

Bupropion Fenitoína puede reducir la concentración plasmática de bupropion.

Glicósidos cardíacos

El efecto terapéutico de glicósidos cardíacos como digoxina y digitoxina es disminuido por la administración concurrente de fenitoína.

Estimulantes del SNC

La administración concomitante de fenitoína con metilfenidato o modafinil puede resultar en aumento del nivel plasmático de fenitoína.

Corticosteroides

Se acelera el metabolismo de los corticosteroides (efecto reducido). Los efectos terapéuticos de fludrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y probablemente otros glucocorticoides pueden ser reducidos marcadamente por el uso concurrente de fenitoína. Los niveles séricos de fenitoína pueden ser variados por dexametasona.

Citotóxicos

Causan una absorción reducida de fenitoína. El efecto terapéutico de fenitoína puede ser reducido cuando sea usado concomitantemente con bleomicina, cisplatino, y vinblastina. La fenitoína plasmática puede ser aumentada por capecitabina, fluorouracilo, y levamisol. Fenitoína puede reducir las concentraciones plasmáticas de busulfano, etopósido e imatinib. Se produce un efecto antifolato aumentado con metotrexato.

Nutrición enteral y parenteral

Puede ser difícil alcanzar las concentraciones plasmáticas terapéuticas de fenitoína en pacientes que reciben algunos alimentos por vía enteral (absorción reducida de fenitoína) o nutrición parenteral.

Diuréticos

Acetazolamida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fenitoína. La osteopenia y osteomalacia severa inducidas por fenitoína pueden ser incrementadas por el tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica como acetazolamida. Fenitoína, cuando es usada sola o en combinación con otros anticonvulsivantes, tiene el potencial para reducir el efecto diurético de furosemida.

Ácido folínico y ácido fólico

Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden ser reducidas por ácido folínico y el ácido fólico.

Antagonistas hormonales

Fenitoína puede reducir los niveles séricos de toremifeno. Altas dosis de tamoxifeno pueden elevar los niveles plasmáticos de fenitoína, causando toxicidad.

Inmunosupresores

Leflunomida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Fenitoína puede reducir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Levodopa

El efecto terapéutico de levodopa es disminuido por la administración concurrente de fenitoína.

Litio

Puede ocurrir neurotoxicidad sin una concentración plasmática elevada de litio.

Relajantes musculares

El efecto de los relajantes musculares no despolarizantes se ve antagonizado (recuperación del bloqueo neuromuscular acelerado).

Estrógenos y progestágenos

El efecto de anticonceptivos orales puede ser disminuido considerablemente por la administración concurrente de fenitoína.

El metabolismo de gestrinona y tibolona se ve acelerado.

Hormonas tiroideas

La administración concomitante de levotiroxina y fenitoína reduce la unión a proteínas séricas de levotiroxina y reduce los niveles séricos de T4 en 15-25%, sin embargo la mayoría de los pacientes permanecen eutiroideos.

Fármacos antiulcerosos

La administración concomitante de fenitoína con cimetidina, omeprazol o esomeprazol puede resultar en un nivel plasmático aumentado de fenitoína. Sucralfato reduce la absorción de fenitoína.

Agentes uricosúricos

La administración concomitante de fenitoína con sulfipirazona puede resultar en un nivel plasmático aumentado de fenitoína.

Vacunas

La administración de fenitoína con vacunas de virus de influenza puede resultar en niveles plasmáticos aumentados de fenitoína.

Vitaminas

El efecto terapéutico de vitamina D es disminuido por la administración concurrente de fenitoína.

Xantinas

El metabolismo de teofilina es acelerado causando una concentración plasmática reducida de teofilina. Las xantinas pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Fenitoína puede interferir con un número de valores de pruebas de laboratorio incluyendo niveles plasmáticos aumentados de fosfatasa alcalina, concentraciones aumentadas de gamma glutamil transpeptidasa y de glucosa. El tratamiento con fenitoína también interfiere con las siguientes pruebas de diagnóstico: Schilling test (debido a una malabsorción reversible de vitamina B12), pruebas de función tiroidea (los niveles de T4 se ven disminuidos) y gammagrafía con citrato de galio Ga67 (fenitoína estimula una alteración benigna del tejido linfoide). La presencia de fenitoína puede resultar en valores más bajos que los normales para las pruebas de supresión con dexametasona y metirapona. Fenitoína puede causar niveles séricos bajos de ácido fólico. Las concentraciones séricas de folato deben ser medidas al menos una vez cada 6 meses y se debe administrar un suplemento de ácido fólico si es necesario. La fenitoína puede afectar las pruebas metabólicas de azúcar en sangre.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la fenitoína, otras hidantoínas, o a cualquiera de los excipientes. Porfiria intermitente aguda.

Advertencias y precauciones:

Se ha reportado ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en indicaciones severas.

Un meta análisis de ensayos clínicos randomizados placebo controlados de fármacos antiepilépticos también han mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideas y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo aumentado con fenitoína sódica.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para determinar la aparición de signos que indiquen ideas y comportamiento suicida y se debe considerar un tratamiento

apropiado. Los pacientes (y las personas que cuidan de ellos) deben ser advertidos de buscar consejo médico en caso que se presenten ideas o comportamiento suicida. Se debe tener cuidado al tratar a los pacientes con fenitoína si estos han tenido alcoholismo, diabetes mellitus, discrasias sanguíneas, deterioro hepático, renal o de la función tiroidea o enfermedad febril con temperatura superior a 38°C por más de 24 horas. Se debe indicar a los pacientes, o a las personas que los cuidan, cómo reconocer los signos de trastornos sanguíneos o cutáneos, y se les debe advertir que deben buscar atención médica de inmediato si se desarrollan síntomas como fiebre, dolor de garganta, rash, úlceras en la boca, hematomas o sangrado.

Si se presenta rash, se debe discontinuar el tratamiento: si el rash es leve, reintroducir cuidadosamente el tratamiento pero discontinuarlo inmediatamente si ocurre alguna recurrencia. La leucopenia, que es severa, progresiva o asociada con síntomas clínicos, requiere la retirada del tratamiento (si es necesario al amparo de una alternativa adecuada).

La fenitoína tiene un alto de nivel de unión a las proteínas y es ampliamente metabolizada en el hígado. Por lo tanto se puede requerir una dosis reducida para prevenir la acumulación y la toxicidad en paciente con deterioro de la función hepática. La unión a proteínas puede verse reducida en algunos estados de enfermedad como uremia, y en algunas poblaciones de pacientes como neonatos y ancianos.

La resultante elevación de fenitoína libre no necesariamente puede requerir un cambio en la dosis de fenitoína aunque se encontrará que niveles de concentraciones plasmáticas totales de fenitoína relativamente menores son eficaces puesto que hay menos fenitoína unida disponible para su medición. Los pacientes con deterioro de la función hepática, ancianos o gravemente enfermos pueden mostrar signos tempranos de toxicidad de las concentraciones de fenitoína libre y de una subsiguiente toxicidad.

La fenitoína no es eficaz en crisis de ausencia (petit mal). Si las crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y las crisis de ausencia se presentan juntas, se requerirá una terapia farmacológica combinada.

La fenitoína puede afectar el metabolismo de la glucosa e inhibir la liberación de insulina. Se ha reportado hiperglicemia asociada con niveles tóxicos. La fenitoína no está indicada para convulsiones producidas hipoglicemia u otras causas metabólicas.

Los niveles plasmáticos de fenitoína mantenidos por encima del rango óptimo pueden producir estados de confusión. Al primer signo de toxicidad aguda, se recomienda determinar los niveles plasmáticos del fármaco. Si los niveles plasmáticos son excesivos, está indicada una reducción de la dosis de la terapia con fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación de la terapia.

La terapia con fenitoína puede interferir con el metabolismo de vitamina D (ver sección 4.5). En ausencia de una ingesta dietética adecuada de vitamina D o de exposición a la luz solar, se puede desarrollar osteomalacia, hipocalcemia o raquitismo. La fenitoína induce a la enzima CYP450 la cual afecta el metabolismo óseo de forma indirecta aumentando el metabolismo de la vitamina D3. El metabolismo aumentado de vitamina D3, inducido por la fenitoína, puede llevar a una deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de osteomalacia, fracturas óseas, osteoporosis e hipofosfatemia en pacientes epilépticos tratados de forma crónica.

La fenitoína debe ser usada con cuidado en pacientes con Porfiria puesto que esta puede exacerbar la enfermedad.

Los pacientes deben ser monitoreados mientras son tratados con fenitoína. Se debe realizar de forma periódica un recuento completo de las células sanguíneas y recuento de plaquetas así como pruebas de bioquímica sérica incluyendo pruebas de función hepática.

Se recomienda realizar exámenes dentales con intervalos regulares para limpiar los dientes y refuerzo del control de la placa del paciente para la inhibición de hiperplasia gingival. También se debe realizar periódicamente electrocardiogramas, determinación de los niveles de fenitoína sérica y folatos y exámenes físicos poniendo especial atención a los ganglios linfáticos y a la piel. Se recomienda determinaciones de la función tiroidea durante los primeros meses de tratamiento para detectar síntomas de hipotiroidismo los cuales pueden ser enmascarados por la fenitoína.

La reducción, discontinuación de la dosis o la sustitución de un antiepiléptico alternativo deben realizarse gradualmente.

Los retiros graduales son recomendados puesto que la discontinuación abrupta en un paciente que responde bien a la terapia antiepiléptica puede resultar en convulsiones y posiblemente en un estado epiléptico. Si el tratamiento con fenitoína debe ser interrumpido abruptamente, el cambio a otro agente convulsivante debe, si es necesario, ser realizado bajo la cobertura benzodiazepinas. En este caso, la terapia alternativa debe ser un fármaco antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas. Se ha reportado las reacciones cutáneas potencialmente mortales síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de fenitoína. Los pacientes deben ser instruidos sobre los signos y síntomas y deben ser monitoreados estrechamente para determinar la aparición de reacciones cutáneas. El mayor riesgo de ocurrencia de SSJ o NET se presenta en las primeras semanas de tratamiento. Si se presenta síntomas o signos de SSJ o NET (p.ej. rash cutáneo progresivo frecuentemente con ampollas o lesiones de mucosas), el tratamiento con fenitoína debe ser discontinuado. Los pacientes deben estar alerta ante la aparición de signos y síntomas de hipersensibilidad como picazón; y deben buscar atención médica de inmediato para su examinación. Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET son obtenidos a partir de diagnósticos tempranos y discontinuación inmediata de cualquier fármaco sospechoso. El retiro temprano está asociado con un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de fenitoína, la fenitoína no debe ser reinstaurada en este paciente en ningún momento. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniformes), la terapia con fenitoína puede reanudarse después que el rash haya desaparecido completamente. Si el rash reaparece, la continuación de la terapia con fenitoína está contraindicada. Los pacientes de raza negra pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo rash cutáneo, SSJ, NET y hepatotoxicidad).

El HLA-B*1502 puede asociarse con un riesgo aumentado para desarrollar el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) en individuos de origen tailandés y chino cuando son tratados con fenitoína. Si se conoce que estos pacientes son positivos para HLA-B*1502, el uso de fenitoína solo debe ser considerado si se piensa que los beneficios exceden los riesgos. En la población caucásica y japonesa, la frecuencia de presencia del alelo HLA-B*1502 es extremadamente baja, por lo que no es posible actualmente concluir sobre algún riesgo asociado. No se dispone de información sobre el riesgo asociado en otras poblaciones.

Síndrome de hipersensibilidad a los antiepilépticos (SHA) El Síndrome de hipersensibilidad a los antiepilépticos (SHA) es un síndrome raro, multiórganos, inducido por fármacos, es potencialmente fatal y ocurre en algunos pacientes que toman medicamentos anticonvulsivantes. Se caracteriza por fiebre, rash, linfadenopatía, y otras patologías multiórganos, frecuentemente hepáticas. El mecanismo es desconocido.

El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas es usualmente de 2-4 semanas pero en pacientes que recibieron anticonvulsivantes se ha reportado de 3 o más meses. Los pacientes con alto riesgo de desarrollar SHA son los pacientes de raza negra,

pacientes que tienen antecedentes familiares o que han experimentado este síndrome en el pasado, y pacientes inmuno-suprimidos. El síndrome es más severo en individuos previamente sensibilizados en quienes la reacción puede ocurrir al día de reexposición. Si un paciente es diagnosticado con SHA, discontinuar la fenitoína y brindar medidas de soporte apropiadas.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Precauciones especiales

La revisión de 199 estudios clínicos de 11 drogas antiepilépticas han demostrado que los pacientes que recibían medicamentos antiepilépticos tienen casi dos veces el riesgo de comportamiento o pensamiento suicida (0.43 por ciento) comparado a los pacientes que recibían placebo (0.24 por ciento). Esta diferencia fue cerca de un caso adicional de pensamiento o comportamiento suicida por cada 500 pacientes tratados con drogas antiepilépticas versus placebo.

Cuatro de los pacientes que fueron seleccionados al azar para recibir una de las drogas antiepilépticas cometieron suicidio, mientras que en el grupo placebo no hubo ningún paciente que lo hiciera.

Se recuerda a los médicos que deben aconsejar e instruir a sus pacientes, familiares y personal auxiliar que deben estar atentos para identificar tempranamente los signos y/o síntomas de pensamientos y/o comportamiento suicida así como los cambios de humor. Los pacientes y/o familiares deben ponerse en contacto con su médico, si perciben cambios de humor en el paciente o que presenten comportamiento y/o pensamiento suicida.

Advertencias especiales

El uso de este medicamento puede producir o incrementar pensamientos y/o comportamiento suicida.

Los profesionales de la salud prescriptores o quienes están al cuidado de los pacientes así como sus familiares deben estar alerta con la finalidad de identificar tempranamente la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamiento suicida o cualquier cambio inusual en el humor o comportamiento.

Estos efectos adversos pueden producirse en los pacientes que reciben tratamiento con estos medicamentos para el tratamiento de la epilepsia, cefalea, migraña, dolor neuropático o cualquier otra indicación durante el tratamiento.

Embarazo y Lactancia

Se debe dar un asesoramiento especializado a mujeres que están en edad fértil. Si se planea quedar embarazada, el riesgo de fenitoína debe ser comparado con el riesgo de discontinuar el tratamiento. Fenitoína atraviesa la placenta. En vista del aumento del riesgo de defectos del tubo neural y otras malformaciones congénitas asociadas con fenitoína, las mujeres que toman fármacos antiepilépticos y que planean quedar embarazadas o se les debe aconsejar y ofrecer un monitoreo prenatal. Para contrarrestar el riesgo de defectos del tubo neural, se recomienda suplementos adecuados de potasio para las mujeres antes y durante el primer trimestre.

Otras anomalías congénitas reportadas incluyen los síntomas del síndrome de hidantoína fetal los cuales incluyen retardo del crecimiento intrauterino, microcefalia, uñas no desarrolladas en las uñas de la manos y de los pies, retraso del desarrollo y anomalías craneofaciales). También se ha reportado defectos congénitos del corazón, defectos urogenitales, paladar y/o labio leporino. Las características del síndrome de hidantoína fetal están todos interrelacionadas y se asocian frecuentemente con retraso del

crecimiento intrauterino por otras causas. Fenitoína debe usarse sólo durante el embarazo, especialmente el embarazo temprano, si a juicio del médico los beneficios potenciales superan claramente los riesgos.

La frecuencia de las crisis convulsivas puede aumentar durante el embarazo en algunas mujeres. Esto puede ser debido a una alterada absorción o metabolismo de fenitoína. Durante el embarazo, se debe tener cuidado en interpretar las concentraciones plasmáticas puesto que las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína pueden decaer, particularmente en los últimos estadíos, pero las concentraciones plasmáticas libres pueden permanecer iguales o incluso aumentar.

Mediciones periódicas de los niveles séricos de fenitoína son valiosas en el manejo de una paciente epiléptica embarazada como una guía para el ajuste de dosis. Sin embargo, post parto probablemente se indicará una restauración de la dosis original.

Los factores genéticos o las propias condiciones epilépticas pueden ser más importantes que la terapia farmacológica en el desarrollo de defectos de nacimiento. Es importante notar que los fármacos anticonvulsivantes no deben ser discontinuados en pacientes que quienes el fármaco es administrado para prevenir convulsiones mayores debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia y amenaza a la vida. En casos individuales en los que la severidad y frecuencia de los trastornos convulsivos son tales que la discontinuación del medicamento no representa una amenaza seria para el paciente, la interrupción de la terapia del fármaco puede ser considerada antes y durante el embarazo aunque no se puede decir con certeza que incluso convulsiones leves no representan un riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

La exposición a la fenitoína antes del parto puede llevar a un riesgo aumentado de hemorragia en el neonato, usualmente dentro de las 24 horas del nacimiento. Fenitoína también puede producir una deficiencia de vitamina K en la madre causando aumento de hemorragia materna durante el parto. El riesgo de sangrado de la madre y el niño puede ser reducido por la administración de vitamina K profilácticamente a la madre un mes antes y durante el parto y al neonato por vía intravenosa inmediatamente después del nacimiento.

Se ha observado neuroblastoma así como otros tumores neuroectodérmicos y no ectodérmicos en neonatos y niños expuestos a fenitoína prenatalmente. Es posible que haya un riesgo aumentado de neuroblastoma en niños con síndrome de hidantoína fetal. Fenitoína es excretada en la leche materna. No se recomienda la lactancia en infantes. Los beneficios de la lactancia deben ser evaluados contra la posibilidad de un efecto adverso que pueda ocurrir en el infante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fenitoína causa mareos y somnolencia. Los pacientes no deben manejar ni utilizar máquinas si se ven afectados. La conducción por parte de pacientes con epilepsia está regulada y restringida legalmente para aquellos cuyas convulsiones están adecuadamente controladas.

Incompatibilidades:

No se han descrito.

Reacciones adversas:

Los efectos secundarios son bastante frecuentes en paciente que reciben fenitoína pero algunos desaparecen con la reducción de la dosis o la administración continuada.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

De forma poco frecuente se ha reportado complicaciones hematopoyéticas fatales en asociación con la administración de fenitoína. Las reacciones hematológicas incluyen eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea y anemia aplásica. Se ha presentado macrocitosis y anemia megaloblástica pero estas condiciones usualmente responden a la terapia con folatos. Se ha sugerido una relación entre el tratamiento con fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía incluyendo un agrandamiento benigno de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgking. La ocurrencia de linfadenopatía (local y generalizada) indica la necesidad de diferenciar tal condición de otros tipos de patología de los ganglios linfáticos. El compromiso de los ganglios linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos que se asemejan a la enfermedad del suero p.ej. fiebre, rash y compromiso hepático. En todos los casos de linfadenopatía, está indicado un seguimiento durante un periodo prolongado y se debe hacer todo lo posible para lograr controlar las convulsiones usando fármacos antiepilépticos alternativos.

Trastornos del sistema anafilactoide

Reacciones anafilactoides y anafilaxia.

Síndrome de hipersensibilidad a los antiepilépticos (SHA): un síndrome multiórganos raro, inducido por fármacos que es potencialmente fatal, que comprende la enfermedad del suero (fiebre, rash, linfadenopatía, artralgia y urticaria) y con menos frecuencia linfocitosis, y compromiso hepático y de otros órganos como insuficiencia renal, se han asociado con algunos fármacos antiepilépticos incluyendo fenitoína. Las manifestaciones clínicas incluyen nefritis intersticial, anemia, infiltraciones intersticiales pulmonares, neumonitis, trombocitopenia, eosinofilia, miopatía, poliarteritis nodosa y coagulación intravascular difusa. El síndrome ocurre más frecuentemente en la primera exposición al fármaco, con el comienzo de los síntomas iniciales en cualquier momento entre las semanas 1 y 8 después de la exposición.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen necrosis hepática. Posible aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo rash cutáneo y hepatotoxicidad) en pacientes negros.

Trastornos del sistema nervioso

Los efectos secundarios frecuentes incluyen dolor de cabeza, mareos, nerviosismo transitorio, e insomnio. Los efectos no deseados más frecuentes encontrados con fenitoína están relacionados al sistema nervioso central como un síndrome de efectos cerebelares, vestibulares y oculares, particularmente nistagmo, diplopía y ataxia, y pueden estar asociados con exacerbación de la frecuencia de las crisis convulsivas e hiperglicemia reversible. Los efectos secundarios del sistema nervioso central usualmente están relacionados con la dosis y también aparece dificultad al hablar, confusión mental, espasmos motores, parestesia, somnolencia y mareos. También hay reportes raros de discinesias inducidas por fenitoína incluyendo corea, distonía, temblores y asterixis. Se ha reportado con poca frecuencia disfunción cerebelar irreversible y neuropatía periférica. La terapia prolongada puede producir efectos sutiles en la función mental y en la cognición, especialmente en niños. Se ha observado una polineuropatía predominantemente sensorial en pacientes que recibieron terapia con fenitoína a largo plazo.

Trastornos gastrointestinales

Los efectos secundarios frecuentes incluyen falta de apetito, náuseas, vómitos y constipación. A menudo se produce sensibilidad e hiperplasia de las encías, particularmente en pacientes más jóvenes. Raramente, se produce un agrandamiento de las glándulas salivales.

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis, daño hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Los efectos secundarios dermatológicos son a veces acompañados de fiebre e incluyen acné, rashes escarlatiniformes o morbiliformes. Dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, lupus eritematoso, y eritema multiforme son eventos raros.

Reacciones adversas cutáneas severas (RACSSs)

Se ha reportado muy raramente síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del tejido musculoesquelético y tejido conectivo

Poliartropatía. Ha habido reportes de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes que se encuentran en terapia con fenitoína a largo plazo. El mecanismo por el cual fenitoína afecta el metabolismo óseo no ha sido identificado.

Los efectos secundarios del tejido conectivo incluyen engrosamiento de los rasgos faciales, engrosamiento de los labios, enfermedad de Peyronie y contractura de Dupuytren.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Ginecomastia, hirsutismo.

Investigaciones

El calcio plasmático puede ser disminuido lo que puede producir raquitismo osteomalacia. Fenitoína también puede causar una reducción significativa en las concentraciones de 25-hidroxicolecalciferol y elevación de la fosfatasa alcalina.

Fenitoína puede aumentar las lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol y las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.

Dosis y vía de administración:

Vía oral

Dosis recomendada

92 mg de fenitoína es equivalente a 100 mg de fenitoína sódica.

La dosis debe ser titulada individualmente puesto que puede haber una amplia variabilidad en los niveles séricos de fenitoína con dosis equivalentes. Se debe iniciar el tratamiento con fenitoína con dosis bajas y con incrementos graduales hasta conseguir el control o hasta que aparezca algún efecto tóxico. La concentración plasmática clínicamente eficaz de fenitoína es de 10-20 µg/mL (40-80 µmol/L pero algunos pacientes son controlados de forma satisfactoria con concentraciones fuera de este rango).

Adultos

Inicialmente 3 a 4 mg/kg/día con un subsiguiente ajuste de dosis si es necesario. La dosis de mantenimiento usual es de 200 a 500 mg al día en dosis únicas o divididas.

Niños e infantes

Inicialmente 5 mg/kg/día en 2 o 3 dosis divididas. Una dosis de mantenimiento sugerida es 4 a 8 mg/kg al día en dosis divididas. La dosis máxima es 300 mg al día.

Neonatos

En neonatos la absorción de fenitoína después de la administración oral es variable y el metabolismo de fenitoína puede verse disminuido. Por lo tanto es muy importante monitorear los niveles séricos en el neonato.

Administración en trastornos hepáticos: Se debe utilizar una dosis reducida para evitar la toxicidad.

Ancianos

Utilizar la dosis usual en adultos a menos que los niveles de albúmina sérica estén disminuidos o que se presente disfunción hepática o renal.

Si es necesario migrar al paciente del tratamiento con fenitoína a otra terapia anticonvulsivante, es mejor hacerlo por un periodo de una semana con el retiro gradual de fenitoína.

Tratamiento en caso de sobredosis:**Síntomas**

No se conoce la dosis letal en niños. Se estima que la dosis letal promedio en adultos es de 2 a 5g. Los síntomas y signos iniciales de sobredosis incluyen visión borrosa, nistagmo, ataxia, disartria y crisis convulsivas. Luego siguen coma, dilatación de las pupilas fijas, hipotensión y apnea. La muerte se produce por depresión respiratoria y circulatoria. Los reportes de disfunción cerebelar irreversible están asociados con sobredosis severa de fenitoína. También se ha reportado hiperglicemia con niveles tóxicos de fenitoína.

Existen marcadas variaciones entre los individuos con respecto a los niveles séricos de fenitoína donde pueda ocurrir toxicidad. Usualmente aparece nistagmo en el lado lateral con 20mg/L y ataxia con 30mg/L disartria y letargia aparecen cuando la concentración sérica es mayor que 40mg/L pero una concentración tan alta como 50mg/l ha sido reportada sin evidencia de toxicidad.

Tratamiento

No existe un antídoto específico. Mantener las vías aéreas despejadas y asegurar una ventilación adecuada. El beneficio de la limpieza gástrica es incierto. Considerar el carbón activado dentro de la primera hora que el paciente haya ingerido 20mg/kg o más de fenitoína, asegurándose de proteger las vías aéreas. Considerar dosis repetidas de carbón activado por vía oral, asegurándose que el paciente no vomite y que las vías aéreas estén protegidas. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, se debe monitorear el estado de los fluidos, cardiorespiratorio, hepático, renal y de glucosa en sangre. Puede necesitarse la administración de oxígeno y ventilación asistida para la depresión del sistema nervioso central (SNC), respiratorio y cardiovascular.

La hemodiálisis y la hemoperfusión son de dudosa eficacia clínica. La diálisis peritoneal no es eficaz. Se ha utilizado transfusión de intercambio total en el tratamiento de intoxicación severa en niños. En sobredosis aguda se debe tener en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

Relación de excipientes:

Povidona, colorante FD&C amarillo N°6, colorante FD&C N°5, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, alcohol y agua purificada.

Período de validez:

No usar y/o administrar después de la fecha de expira indicada en los envases.

Almacenamiento:

Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.