fenitoína sódica

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

TEUTO

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 50mg/ml.
Embalagem contendo 72 ampolas com 5mL.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml. da solução injetável contém:
fenitoína sódica (equivalente a 45,89mg de fenitoína base).....50mg
Veículo q.s.p. 1mL
Excipientes: eletato dissódico, creatinina, álcool etílico, propilenoglicol, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A fenitoína é destinada ao tratamento de:
-crises convulsivas durante ou após neurocirurgia;
-crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal);
-estado de mal epiléptico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo-cego, com um ano de duração, fenitoína e valproato foram igualmente eficazes na prevenção de crises convulsivas pós craniotomia (Beenen et al, 1999). Pacientes submetidos à cirurgia de tumor cerebral, trauma, ou lesões vasculares foram randomizados no pós-operatório para receber fenitoína 100 miligramas (mg) 3 vezes ao dia (n=50), ou valproato 500mg 3 vezes ao dia (n = 50). A administração foi iniciada por via intravenosa após a cirurgia e trocada, o mais rápido possível, por administração via oral (ou via tubo nasogástrico). Sete pacientes de cada grupo apresentaram crises convulsivas. Não foram encontradas diferenças no tempo ou severidade da convulsão nos dois grupos. Também não houve diferença significativa no número de pacientes com necessidade de descontinuação da terapia devido a efeitos adversos (5 no grupo fenitoína; 2 no grupo valproato). Testes neuropsicológicos também mostraram que não houve diferença significativa na função cognitiva dos grupos fenitoína e valproato. Esse estudo mostra que ambos os medicamentos podem ser usados na profilaxia pós-operatória. Uma vez que 4 pacientes apresentaram sua primeira convulsão no dia da cirurgia, os autores recomendam que a profilaxia seja iniciada na semana anterior à cirurgia, ou que seja administrada uma dose de ataque após a cirurgia.
Em um estudo duplo-cego, controlado, a terapia de fenitoína reduziu a epilepsia no pós-operatório seguida de craniotomia (North et al, 1983). Concentrações de fenitoína sérica foram mantidas dentro da faixa terapêutica. Terapia de fenitoína foi mantida por 12 meses, mas a maior proteção ocorreu durante os 3 primeiros meses de terapia.
A fenitoína é eficaz em crises tônico-clônicas (Grande Mal) e crises parciais complexas (lobo psicomotor e temporal). (AMA Department of Drugs, 1983).
Em um estudo randomizado, duplo-cego, com 10 centros, 622 pacientes adultos com crise tônico-clônica parcial e/ou generalizada secundária obtiveram um êxito maior no uso de carbamazepina ou fenitoína versus fenobarbital ou primidona, durante um estudo de 2 anos (ou até a ocorrência de falha ou toxicidade). O insucesso do tratamento incluiu frequência de crises convulsivas, toxicidade sistêmica, e neurotoxicidade, como seria observado em ambiente de prática médica.
Considerando todos os efeitos colaterais, assim como a eficácia no controle de crises convulsivas, o êxito foi maior com carbamazepina ou fenitoína, intermediário com fenobarbital, e menor com primidona. Todas essas diferenças foram estatisticamente significativas. A carbamazepina e fenitoína pareceram ser os agentes únicos globais mais eficazes no tratamento de crises tônico-clônicas parciais ou generalizadas secundárias, ou ambas. O controle de crises tônico-clônicas foi semelhante com todos os medicamentos em 12 meses, e foi baixa (47% carbamazepina, 36% fenobarbital, 38% fenitoína, 35% primidona). O prognóstico para controle completo de crises tônico-clônicas também foi semelhante com todos os 4 medicamentos (aproximadamente 45%). A carbamazepina foi superior ao fenobarbital no controle de crises parciais, assim como a primidona; a fenitoína proporcionou controle intermediário. A carbamazepina foi associada com maior controle de crises parciais a cada momento de 6 meses, durante os 36 meses do seguimento. A diferença mais notável na avaliação de falha foi vista no uso de primidona, atribuída à toxicidade aguda (náusea, vômito, tontura e sedação); a diminuição da libido e a impotência foram mais comuns em pacientes tratados com primidona. A carbamazepina pode ser preferível para crianças, adolescentes e mulheres, pois a fenitoína foi associada a efeitos colaterais dismórficos.
Dificuldades na cognição foram mais comuns no uso de fenitoína comparado ao uso de carbamazepina, e isso também deve ser considerado na seleção. A carbamazepina ou fenitoína devem ser indicadas para terapia inicial em adolescentes e adultos com crises tônico-clônicas parciais ou generalizadas secundárias, ou ambos os tipos (Mattson et al, 1985b).
Em um estudo prospectivo com 106 pacientes com histórico de crises clônico-tônicas parciais ou mistas não tratadas, por 6 a 96 meses; os pacientes foram controlados com fenitoína ou carbamazepina (monoterapia, com dose baseada nas concentrações séricas). Vinte e seis pacientes permaneceram livres de crises convulsivas por um período de 2 anos. Uma análise atuarial demonstrou que 35% dos pacientes poderiam entrar em um período livre de convulsões, pelo menos 2 anos após o início do tratamento; 73% teria um período de 2 anos livre de crises, ao final de 4 anos; e 8% teria um período de 2 anos livre de crises, após 8 anos de tratamento. A continuação de convulsões por até 2 anos após o início do tratamento indicou um prognóstico falho, e a probabilidade de controle das crises subsequentes diminuiu em 50%. Esse estudo concluiu que o padrão de longo prazo no controle de crises convulsivas é amplamente usado durante os primeiros 2 anos de tratamento (Ehwes et al, 1984).
No tratamento de estado de mal epiléptico, a fenitoína é usada como terapia inicial para manter um efeito anticonvulsionante prolongado, após a rápida cessão das crises com lorazepam ou diazepam, ou após a falha das benzodiazepinas (Lowenstein & Alldredge, 1998b). Uma dose de ataque de fenitoína, de 10 a 15miligramas/quilogramas (mg/Kg), é recomendada no tratamento de estado de mal epiléptico. Outros autores sugerem que essa dose pode ser muito baixa, e indicam o uso de 20mg/Kg administrados por via intravenosa e que doses de 30mg/Kg podem ser necessárias para alguns pacientes. As taxas de infusão não devem exceder 50mg/minuto.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas
A fenitoína é um medicamento que pode ser utilizado no tratamento da epilepsia. O principal local de ação parece ser o córtex motor, onde a extensão da atividade das crises é inibida. Possivelmente, pela estimulação da saída de sódio dos neurônios, a fenitoína tende a estabilizar o limiar contra a hiperexcitabilidade causada pela estimulação excessiva ou alterações ambientais capazes de reduzir o gradiente da membrana sódica. Isto inclui a redução de potencialização pós-tetânica nas sinapses. A perda da potencialização pós-tetânica previne os "focus" das crises corticais pela detonação das áreas corticais adjacentes. A fenitoína reduz a atividade máxima dos centros tronco-cerebrais responsáveis pela fase tônica das crises tônico-clônicas (crises de grande mal).
Propriedades Farmacocinéticas
Após a injeção de fenitoína ocorre a distribuição nos fluidos corporais, incluindo CSF.
O volume de distribuição tem sido estimado para ser entre 0,52 e 1,19 litro / kg, e é fortemente ligado às proteínas (geralmente de 90% em adultos).
No soro, a fenitoína liga-se rapidamente e de forma reversível às proteínas. Cerca de 90% de fenitoína no plasma se liga a albumina.
Após administração de fenitoína, a meia-vida plasmática em homens é, em média, de 22 horas, com uma variação de 7 a 42 horas.
A fenitoína é hidroxilada no fígado por um sistema de enzimas que é saturável. Pequenas doses incrementais podem produzir muitos aumentos substâncias nos níveis séricos quando estes estão na faixa superior de concentrações terapêuticas.
Os parâmetros de controle para eliminação são sujeitos também a ampla variação interpacientes.
O nível sérico alcançado por uma determinada dose, por conseguinte, é também sujeito a uma grande variação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A fenitoína é contraindicada em pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoínas.
A fenitoína solução injetável é contraindicado em pacientes que apresentam síndrome de Adam-Stokes, bloqueio A-V de 2º e 3º graus, bloqueio sinoatrial e bradicardia sinusal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foi relatado que complicações hematopoiéticas, algumas delas fatais, estão associadas à administração de fenitoína. Estes incluíram trombocitopenia, granuloma reversível da medula óssea, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea (vide 9. Reações adversas).
A fenitoína deve ser administrado com cautela em casos de discrasias sanguíneas.
Vários relatórios sugeriram uma relação entre a administração de fenitoína e o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia benigna dos linfonodos, pseudo-linfoma, linfoma e doença de Hodgkin. Embora não tenha sido estabelecida uma relação de causa e efeito, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade de diferenciar essa patologia de outros tipos de doença linfonodal.
O envolvimento linfonodal pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença sérica; como febre, erupção cutânea e insuficiência hepática.
Em todos os casos de linfadenopatia, recomenda-se acompanhamento médico a longo prazo, e qualquer esforço deve ser feito para alcançar o controle das crises, usando drogas antiepilépticas alternativas.
O uso de fenitoína é estritamente contraindicado em pacientes com histórico anterior de hipersensibilidade às hidantoínas (vide 4. Contraindicações). Além disso, deve-se tomar cuidado e é necessário considerar uma alergia cruzada em potencial ao usar medicamentos com estruturas semelhantes (por exemplo, barbitúricos, succinimidas, oxazolidinediona e outros componentes relacionados) nestes mesmos pacientes.
A fenitoína deve ser administrado com cautela em casos de diabetes mellitus.
Foi relatada hiperglicemia resultante do efeito inibitório da fenitoína na liberação de insulina. A fenitoína também pode aumentar os níveis séricos de glicose em pacientes diabéticos.
Os fármacos antiepilépticos não devem ser abruptamente descontinuados devido ao possível aumento na frequência de crises, incluindo status epilepticus. Quando, a critério médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, esta deve ser feita gradualmente. Entretanto, no evento de reação alérgica ou reação de hipersensibilidade, uma rápida substituição para uma terapia alternativa pode ser necessária. Neste caso, a terapia alternativa deve ser um fármaco antiepiléptico não pertencente à classe das hidantoínas.
Pode ocorrer hipotensão, especialmente após a administração intravenosa de doses elevadas de fenitoína administradas em alta velocidade. Após a administração de fenitoína, reações cardiovasculares graves e fatalidades foram relatadas com depressão na condução atrial e ventricular e fibrilação ventricular. Complicações graves são principalmente relatadas em idosos e pacientes gravemente debilitados. Portanto, um monitoramento cuidadoso da pressão sanguínea e do ECG é necessário durante a administração de altas doses de fenitoína por via intravenosa, podendo ser necessária a redução na velocidade de administração ou interrupção da administração.
A fenitoína deve ser utilizada com cautela em pacientes com hipotensão, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio.
Uma boa higiene dental deve ser enfatizada durante o tratamento com fenitoína, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival e suas complicações.
Reações adversas cutâneas graves (SCARs):
Foram relatadas reações cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) em associação com o tratamento fenitoína. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. O tratamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.
Reações cutâneas com risco para a vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) tem sido reportada com o uso do fenitoína. Se os sinais da Síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica (como por exemplo: rash cutâneo progressivo muitas vezes com bolhas ou lesão de mucosas, ou se houver suspeita de lúpus eritematoso) surgirem, o tratamento com fenitoína deve ser descontinuado.
Se o rash for do tipo moderado (semelhante ao sarampo ou escarlatiniforme), o tratamento pode ser retomado após regressão completa do rash. Caso o rash reapareça ao reiniciar o tratamento, este medicamento ou outra fenitoína estão contraindicados.
Irritação e inflamação dos tecidos podem ocorrer no local da injeção com ou sem extravasamento da fenitoína. Edema, descoloração e dor no local da injeção (descrito como "Síndrome da luva roxa") têm sido reportados após injeção intravenosa periférica de fenitoína. Irritação dos tecidos pode variar de leve irritação a extensa necrose e descamação. A síndrome pode não se desenvolver por vários dias após a injeção. Embora o desaparecimento dos sintomas possa ser espontâneo, necrose da pele e isquemia do membro tem ocorrido e requerem intervenções tais como fasciotomia, enxerto de pele e, em raros casos, amputação.
Foram relatados casos de hepatotoxicidade aguda com o uso de fenitoína, incluindo casos pouco frequentes de insuficiência hepática aguda. Estes incidentes foram associados com uma síndrome de hipersensibilidade caracterizada por febre, erupções cutâneas e linfadenopatia, e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses de tratamento.
Outras manifestações comuns incluem icterícia, hepatomegalia, níveis elevados de transaminase sérica, leucocitose e eosinofilia. A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda de fenitoína varia de recuperação imediata ao óbito. Nestes pacientes com hepatotoxicidade aguda, o tratamento com fenitoína deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser administrado novamente.
Complicações hematopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas como associadas à administração de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia, granuloma da medula óssea reversível, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea (vide Reações Adversas).
A reação a medicamentos com eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), também conhecida como Síndrome da Hipersensibilidade induzida por droga, foi relatada em pacientes que tomavam droga antiepilépticas, incluindo fenitoína. Alguns desses eventos foram fatais ou representaram grave ameaça à vida. A síndrome de DRESS geralmente apresenta febre, erupção cutânea, linfadenopatia e/ou inchaço facial em associação com envolvimento de outros órgãos, como hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite, às vezes lembrando uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente como esse distúrbio é variável em sua expressão outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante destacar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente. A fenitoína deve ser descontinuada se não for possível estabelecer uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas apresentados.
Um número de relatos sugeriu a existência de uma relação entre a administração de fenitoína e o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin. Embora uma relação causa-efeito não tenha sido estabelecida, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade em diferenciar esta patologia de outros tipos de patologia de nódulo linfático. O comprometimento dos nódulos linfáticos pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença do soro, como por exemplo, febre, rash e comprometimento hepático.
Em todos os casos de linfadenopatia recomenda-se acompanhamento médico por período prolongado e todo esforço deve ser empregado para se alcançar o controle das crises utilizando-se fármacos antiepilépticos alternativos.
O fígado é o principal órgão de biotransformação da fenitoína; pacientes com insuficiência hepática, idosos, ou aqueles que estão gravemente doentes podem demonstrar sinais precoces de toxicidade.
Uma pequena porcentagem de pacientes tratados com fenitoína demonstrou ter metabolização lenta do medicamento. O lento metabolismo pode ser justificado pela disponibilidade enzimática limitada e falta de indução. Isto parece ser geneticamente determinado.
A fenitoína e outras hidantoínas são contraindicadas em pacientes que apresentaram hipersensibilidade à fenitoína (vide Contraindicações). Além disso, deve-se ter cautela ao utilizar medicamentos com estruturas similares (ex. barbitúricos, succinimidas, oxazolidinedionas e outros componentes relacionados) nestes mesmos pacientes.
Foram relatados casos de hepatotoxicidade aguda com o uso de fenitoína, incluindo casos pouco frequentes de insuficiência hepática aguda. Estes incidentes foram associados com uma síndrome de hipersensibilidade caracterizada por febre, erupções cutâneas e linfadenopatia, e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses de tratamento.
Outras manifestações comuns incluem icterícia, hepatomegalia, níveis elevados de transaminase sérica, leucocitose e eosinofilia. A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda de fenitoína varia de recuperação imediata ao óbito. Nestes pacientes com hepatotoxicidade aguda, o tratamento com fenitoína deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser administrado novamente.
Considerando os relatos isolados associando a fenitoína à exacerbação da porfiria, deve-se ter cautela quando fenitoína for utilizada em pacientes com esta patologia.
Relatos-se hiperglicemia resultante de efeito inibitório da fenitoína na liberação de insulina. A fenitoína pode também aumentar as concentrações séricas de glicose em pacientes diabéticos.
A osteomalácia foi associada ao tratamento com fenitoína devido à interferência da fenitoína no metabolismo da vitamina D.
A fenitoína não está indicada para crises devido à hipoglicemia ou a outras causas metabólicas. Procedimentos adequados de diagnóstico devem ser realizados nestes casos.
As concentrações plasmáticas de fenitoína acima do intervalo considerado ideal podem produzir estado de confusão mental como delírio, psicose ou encefalopatia, ou raramente, disfunção cerebelar irreversível. Portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos aos primeiros sinais de toxicidade aguda. A redução da dose de fenitoína está indicada se a concentração de fenitoína for excessiva; caso os sintomas persistam, o tratamento com fenitoína deve ser descontinuado.
Foram relatados comportamentos ou intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um efeito aumentado para a fenitoína. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamento ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamento ou intenções suicidas.
Uma boa higiene dentária deve ser enfatizada durante o tratamento com fenitoína, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival e suas complicações.
Níveis plasmáticos de fenitoína acima da faixa considerada terapêutica podem produzir estados confusionais referidos como delirium, psicose ou encefalopatia ou, raramente, disfunção cerebelar irreversível. Portanto, recomenda-se monitorar os níveis plasmáticos aos primeiros sinais de toxicidade aguda. A redução da dose de fenitoína é indicada se as concentrações de fenitoína forem excessivas; se os sintomas persistirem, o tratamento com fenitoína deve ser descontinuado.
O fígado é o principal órgão de biotransformação da fenitoína; pacientes com insuficiência hepática, idosos ou pessoas gravemente doentes podem demonstrar sinais precoces de toxicidade.
A fenitoína deve ser administrado com cautela em casos de insuficiência hepática.
Os medicamentos antiepilépticos não devem ser interrompidos abruptamente devido a um possível aumento na frequência de crises, incluindo o status epilépticо. Quando, a critério do médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, isso deve ser feito gradualmente. No entanto, no caso de uma reação alérgica ou reação de hipersensibilidade, pode ser necessária a substituição rápida por uma terapia alternativa. Nesse caso, a terapia alternativa deve ser um medicamento antiepiléptico que não pertença à classe da hidantoína.
A depuração da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem precisar de doses mais baixas.
Gravidez e lactação
Diversos relatos sugerem uma relação entre o uso de fármacos antiepilépticos por mulheres epilépticas e uma maior incidência de efeitos teratogênicos em crianças nascidas destas mulheres. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e ao fenobarbital, mas estes também são os fármacos anticonvulsivantes mais comumente prescritos. Relatos informais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os fármacos anticonvulsivantes conhecidos. Uma relação causa-efeito definitiva não foi estabelecida uma vez que fatores genéticos ou a própria epilepsia podem ter papel importante na causa de anomalias congênitas.
A grande maioria das gestantes epilépticas tratadas com medicamento antiepiléptico tem bebês normais. Deve-se estar atento ao fato de que o tratamento antiepiléptico não deve ser interrompido em pacientes nas quais o medicamento previne a ocorrência de crises epilépticas de grande mal, devido à alta possibilidade de precipitação do estado de mal epiléptico acompanhado de hipóxia e de risco de vida. Em casos particulares, nos quais a gravidade e frequência das crises são tais que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes ou durante a gravidez, embora não exista segurança que mesmo crises epilépticas menores não representem algum perigo ao desenvolvimento do feto.
Riscos à gestante: durante a gravidez pode ocorrer um aumento na frequência das crises epilépticas em uma grande proporção de pacientes, devido a alterações farmacocinéticas da fenitoína. Recomenda-se um monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas como guia para um ajuste posológico adequado. Contudo, após o parto, provavelmente será indicado o retorno à posologia original.
Há um risco potencial de carcinogenicidade após a exposição in utero à fenitoína. Casos de neoplasia em crianças foram reportados na literatura.
Má-formação congênita
Os dados disponíveis sugerem que a exposição no útero à fenitoína está associada a um aumento da prevalência de malformações congênitas. Não foram confirmados padrões específicos de malformações congênitas. Dados epidemiológicos, em particular uma metanálise Cochrane (Weston et al. 2016) e um estudo de coorte do registo EURAP (Tomson et al. 2018) mostram uma prevalência de grandes malformações congênitas estimadas entre 5,38% e 6,4% após a exposição pré-natal ao fenitoína. O risco é 2 a 3 vezes maior do que para a população em geral.
As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas dos riscos e benefícios do uso de fenitoína durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos eficazes, sem interrupção durante toda a duração do tratamento com fenitoína e por 14 dias após a interrupção do tratamento com fenitoína.
Se uma mulher planeja uma gravidez, devem ser feitos todos os esforços para mudar para um tratamento alternativo apropriado antes da concepção e antes que a contracepção seja interrompida.
Se uma mulher engravidar, avalie cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com fenitoína para a mulher e seu feto, e se o tratamento com fenitoína pode ser continuado ou precisa ser mudado para um tratamento alternativo apropriado.
Durante a gravidez, pode ocorrer um aumento na frequência de crises em uma grande proporção de pacientes devido a alterações na farmacocinética da fenitoína. Recomenda-se o monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas como um guia para o ajuste posológico adequado. No entanto, após o parto, provavelmente será indicado retornar à dosagem original.
Pode haver um distúrbio hemorrágico grave (que envolve risco de vida) relacionado a níveis reduzidos de fatores de coagulação dependentes da vitamina K em recém-nascidos expostos à fenitoína no útero. Esta condição induzida por drogas pode ser evitada pela administração de vitamina K à mãe antes do parto e ao recém-nascido após o parto.
O médico deve aconselhar as mulheres epilépticas durante a gravidez e avaliar a relação risco/ benefício.
Pode ocorrer um distúrbio de sangramento grave (que implica em risco de morte) relacionado a níveis reduzidos de fatores de coagulação dependentes da vitamina K em recém-nascidos expostos à fenitoína no útero. Esta condição induzida pelo medicamento pode ser prevenida através da administração de vitamina K à mãe antes do parto, e ao recém-nascido após o parto.
Embora a fenitoína seja excretada no leite materno, há baixo risco aos neonatos, desde que os níveis de fenitoína na mãe sejam mantidos dentro da faixa terapêutica.
Categoria de risco na gravidez: D.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Lactação
A excreção de fenitoína no leite materno pode causar efeitos no lactente.
Populações especiais
Pacientes idosos
O clearance da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.
A depuração da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem exigir doses mais baixas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A fenitoína é extensivamente ligada às proteínas plasmáticas séricas e metabolizada pelas enzimas hepáticas CYP2C9 e CYP2C19 do citocromo P450. Inibição do metabolismo pode produzir significativo aumento nas concentrações circulantes de fenitoína e elevar o risco de toxicidade do fármaco. A fenitoína é um potente indutor das enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, incluindo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A e UGT1A1. É recomendado que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorada quando utilizada com terapia combinada e a dose deve ser ajustada, quando apropriado.
A fenitoína pode levar a redução da exposição a contraceptivos, albendazol, mebendazol, ivabradina, tiagabina, lamotrigina, eslicarbazepina, topiramato e ciclosporina.
A fenitoína pode levar a redução da exposição a drogas antineoplásicas que são metabolizadas via CYP3A, CYP2B6, CYP2C9, UGT1A1 e/ou UGT1A4.
Eslicarbazepina, topiramato, cimetidina, omeprazol, estiripentol e fluoxetina podem levar a uma exposição elevada de fenitoína.
Medicamento-medicamento
-ácido valproico: quando coadministrado com a fenitoína, o ácido valproico reduz a concentração plasmática total de fenitoína. Além disso, o ácido valproico aumenta a forma livre da fenitoína com possíveis sintomas de superdose (o ácido valproico desloca a fenitoína de seus sítios de ligação às proteínas plasmáticas e reduz seu catabolismo hepático). Os níveis de metabólitos do ácido valproico podem ser aumentados no caso de

uso concomitante com a fenitoína. Portanto, os pacientes tratados com estes dois fármacos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de hiperamonemia.
-azapropazona: a azapropazona aumenta o risco de toxicidade uma vez que o uso concomitante aumenta a concentração plasmática da fenitoína em decorrência da inibição do metabolismo da fenitoína e do deslocamento da fenitoína dos sítios de ligação das proteínas plasmáticas. A administração da azapropazona deve ser evitada nos pacientes que recebem tratamento com a fenitoína.
-barbitúricos: os pacientes mantidos com fenitoína e um barbitúrico devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação com fenitoína caso o barbitúrico seja retirado.
-beclamida: casos individuais de leucopenia reversível foram associados com altas doses de beclamida (1,5 a 5g por dia) em associação com outros anticonvulsivantes como barbitúricos e fenitoína. O perfil hematológico deve ser monitorado regularmente quando doses maiores que as recomendadas forem administradas ou outros anticonvulsivantes forem administrados em conjunto com a beclamida. O mecanismo de ação não é conhecido.
-ciprofloxacino: quando coadministrado com a fenitoína, o ciprofloxacino pode levar a uma diminuição dos níveis plasmáticos da fenitoína.
-cloranfenicol: os pacientes recebendo simultaneamente fenitoína e cloranfenicol devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de intoxicação com a fenitoína, uma vez que o cloranfenicol reduz o metabolismo da fenitoína. A dose de anticonvulsivante deve ser reduzida, se necessário. A possibilidade de se usar um antibiótico alternativo deve ser considerada.
-Corticosteroides: a fenitoína aumenta o clearance do corticosteroide reduzindo sua eficácia. A eficácia terapêutica do agente corticosteroide deve ser monitorada; pode ser necessário um aumento na dose do corticosteroide da ordem de 2 vezes ou mais durante tratamento combinado com a fenitoína. Recomenda-se monitoramento periódico dos níveis de fenitoína uma vez que doses maiores de fenitoína também podem ser necessárias, considerando que o corticosteroide pode aumentar ou reduzir os níveis de fenitoína.
-delavirdina: a coadministração de delavirdina e fenitoína não é recomendada em decorrência da redução substancial das concentrações plasmáticas da delavirdina observados com o uso concomitante, em decorrência da indução do metabolismo da delavirdina.
-ditiazem: quando coadministrado com a fenitoína este medicamento pode aumentar a concentração plasmática de fenitoína. Recomenda-se que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorada.
-dissulfiram: este fármaco inibe o metabolismo hepático da fenitoína. Os níveis sanguíneos de fenitoína são aumentados e a exceção uriniária diminuída dentro de quatro horas após administração da primeira dose de dissulfiram. Os pacientes que recebem os dois fármacos devem ser monitorados. A redução da dose de fenitoína pode ser necessária em alguns pacientes.
Estatinas metabolizadas pelo CYP3A4, como em particular atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina e cerivastatina: a fenitoína pode diminuir a eficácia destes medicamentos.
-fosfluconazona: este fármaco aumenta o risco de toxicidade com a fenitoína, uma vez que reduz o metabolismo hepático da fenitoína e altera a fixação às proteínas plasmáticas.
Os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação da fenitoína.
-fluconazol: a coadministração com fluconazol pode levar a uma maior exposição à fenitoína, o que pode levar a superdose do fármaco.

-fluoracila e/ou prodrogas (como tegafur, gimeracila e oteracila): quando coadministrados com a fenitoína podem aumentar a concentração plasmática da fenitoína.
-folatos: os folatos reduzem a eficácia da fenitoína. O uso concomitante do ácido fólico com a fenitoína resultou num aumento da freqüência de crises convulsivas e na redução dos níveis de fenitoína em alguns pacientes. A fenitoína tem potencial de diminuir os níveis plasmáticos de folato e, portanto, deve ser evitada durante a gravidez.
-hidróxido de alumínio: a administração simultânea da fenitoína com hidróxido de alumínio pode acarretar na diminuição da concentração sérica da fenitoína.
-imatinibe: o uso concomitante de imatinibe e fenitoína reduz as concentrações plasmáticas do imatinibe devido à indução do seu metabolismo pelo citocromo P4503A4. Recomenda-se cautela quando o imatinibe e coadministrado com um potente indutor do CYP3A4, como por exemplo, a fenitoína. Devem-se considerar tenpias alternativas a fenitoína que apresentem um potencial de indução enzimática menor. Entretanto, se o imatinibe for utilizado concomitantemente a fenitoína, recomenda-se um aumento de no mínimo 50% da dose do imatinibe para manter a eficácia terapêutica e um monitoramento cuidadoso da resposta clínica.
-irinotecano: o uso concomitante de irinotecano e fenitoína reduz a exposição ao irinotecano e ao seu metabólito ativo SN-38. Isso ocorre devido à indução do metabolismo do irinotecano mediado pelo CYP3A4 causado pela fenitoína e pode reduzir a eficácia do tratamento com irinotecano em pacientes adultos e pediátricos. Um tratamento anticonvulsivante alternativo que não apresente indução enzimática deve ser considerado. A substituição deve ser iniciada pelo menos duas semanas antes do início do tratamento com irinotecano.
-isoniazida: os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fenitoína. Os níveis séricos de fenitoína devem ser monitorados quando o tratamento com isoniazida for introduzido ou descontinuado e os ajustes na dose de fenitoína devem ser feitos de acordo.
-lidocaína: a lidocaína e a fenitoína pertencem à classe dos antiarrítmicos IB. O uso concomitante pode resultar em depressão cardíaca aditiva. Além disso, existem evidências de que a fenitoína possa estimular o metabolismo hepático da lidocaína resultando em uma redução da concentração sérica da lidocaína. O uso combinado deve ser administrado com cautela. O status cardíaco do paciente deve ser monitorado. Se possível, o tratamento concomitante deve ser evitado em pacientes com doença cardíaca conhecida.
-lopinavir: o uso concomitante de fenitoína e lopinavir pode resultar numa redução da concentração plasmática do lopinavir e pode causar redução na concentração da fenitoína no steady-state. Portanto, aconselha-se cautela e monitoramento dos níveis de fenitoína durante a coadministração. O regime posológico de uma dose por dia de lopinavir não deve ser administrado quando o paciente também estiver recebendo fenitoína.
-metotrexato: a administração concomitante de metotrexato e fenitoína reduz a eficácia da fenitoína devido a redução da sua absorção gástrica. Além disso, há um aumento no risco de toxicidade do metotrexato devido ao deslocamento do metotrexato das proteínas plasmáticas pela fenitoína. A concentração de fenitoína deve ser obtida durante e após o tratamento combinado para assegurar uma cobertura anticonvulsivante adequada. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao possível aumento do risco de toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, neftotoxicidade e ulcerações na mucosa).
-posaconazol: o posaconazol é principalmente metabolizado pela glucuronidação UDP (UDP-G) e pela p-glicoproteína.
Também é um inibidor das enzimas CYP3A4. A coadministração com a fenitoína, substrato da CYP3A4 e indutor da UDP-G, resultou na redução da concentração de posaconazol e no aumento da concentração de fenitoína. O uso concomitante de fenitoína e posaconazol deve ser evitado a menos que o potencial benefício justifique claramente o potencial risco.
Entretanto, se estes fármacos forem coadministrados, os níveis de fenitoína devem ser frequentemente monitorados e deve-se considerar a redução da dose de fenitoína.
-quetiapina: a coadministração de quetiapina e fenitoína reduz a eficácia da quetiapina devido à indução do seu metabolismo pela fenitoína. Pode ser necessário aumentar as doses de quetiapina para manter o controle dos sintomas psicóticos nos pacientes recebendo tratamento combinado. Recomenda-se cautela ao retirar a fenitoína do tratamento ou durante a substituição por outro anticonvulsivante não indutor enzimático.
-Salicilatos: altas doses de salicilatos podem deslocar a fenitoína por fixação da proteína plasmática, aumentando assim a concentração da fenitoína livre (ativa) no plasma. Embora a concentração sérica total da fenitoína possa estar reduzida durante o tratamento com salicilatos, a concentração de fenitoína sérica livre parece não ser afetada e, portanto, não há necessidade de alteração da dose na maioria dos pacientes. Altas doses de salicilatos devem ser administradas com cautela a pacientes em tratamento com fenitoína, especialmente se os pacientes parecem propensos à intoxicação.
-Sulfonamidas: podem aumentar os riscos de toxicidade da fenitoína uma vez que podem inibir o metabolismo da fenitoína.
Pode ser necessária uma redução na dose de fenitoína durante tratamento concomitante.
-sucralfina: quando estes fármacos são utilizados concomitantemente, os pacientes devem ser monitorados quanto à redução das concentrações plasmáticas do tacrolimo e consequente redução de sua eficácia. Pode ser necessário aumentar as doses de tacrolimo. Além disso, os pacientes devem ser monitorados quanto ao aumento dos níveis de fenitoína e controle das crises epilépticas. O provável mecanismo de ação é o aumento do metabolismo do tacrolimo ou redução do clearance da fenitoína.
-tipranavir: recomenda-se cautela quando a fenitoína for prescrita a pacientes que estejam recebendo tipranavir uma vez que a fenitoína induz o metabolismo mediado pelo CYP3A4 do tipranavir reduzindo suas concentrações plasmáticas.
-voriconazol: a fenitoína, quando administrada concomitantemente com o voriconazol, induz o metabolismo do voriconazol mediado pelo citocromo P450. Além disso, ocorre inibição competitiva do citocromo P450 2C9 pelo voriconazol e pela fenitoína reduzindo o metabolismo da fenitoína. Recomenda-se um monitoramento frequente das concentrações de fenitoína e dos eventos adversos relacionados a fenitoína durante a coadministração. A fenitoína pode ser coadministrada com o voriconazol, se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada de 4mg/kg para 5mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, ou de 200mg para 400mg por via oral a cada 12 horas (100mg para 200mg oral a cada 12 horas em pacientes com menos de 40kg).
Medicamento - planta medicinal
-Erva de São João: a administração concomitante de fenitoína e Erva de São João reduz a eficácia da fenitoína devido a indução do citocromo P450 3A4 pela Erva de São João. Esta interação não foi reportada clinicamente e é baseada na interação da Erva de São João com outros fármacos metabolizados pela mesma via. O uso concomitante deve ser evitado.
Caso o paciente continue o tratamento com Erva de São João durante terapia com a fenitoína, ele deve tomá-la de uma fonte confiável que assegure uma quantidade estável de ingrediente ativo. Além disso, os níveis de fenitoína devem ser monitorados e estabilizados e os sintomas de ausência de eficácia (aumento de crises epilépticas) devem ser cuidadosamente monitorados. Se o paciente descontinuar o uso da Erva de São João, pode ser necessário reduzir a dose da fenitoína e os sintomas de toxicidade da fenitoína (nistagmo, ataxia, disartria, hiper-reflexia, depressão no SNC, alteração do status mental e alucinação) devem ser monitorados.
Medicamento - substância química
-Etanol: a ingestão aguda de álcool pode aumentar as concentrações plasmáticas de fenitoína, enquanto que seu uso crônico pode diminuí-las. Os pacientes epilépticos que fizem uso crônico do álcool devem ser rigorosamente observados quanto ao decréscimo dos efeitos anticonvulsivantes. É necessário um acompanhamento rotineiro da concentração plasmática da fenitoína.
Medicamento – alimento
Interações entre Preparações Nutricionais/Alimentação Enteral: relatos da literatura sugerem que pacientes que receberam preparações nutricionais enteral e/ou equivalentes de suplementos nutricionais têm níveis plasmáticos de fenitoína menores que os esperados. Portanto, sugere-se que fenitoína não seja administrada concomitantemente com preparação nutricional enteral. Nestes pacientes, pode ser necessária a monitoração mais freqüente dos níveis séricos de fenitoína.
Medicamento – exame laboratorial
Interações com Testes Laboratoriais: a fenitoína pode causar diminuição dos níveis séricos de T4. Também pode produzir valores menores que os normais para teste de metirapona ou dexametasona. A fenitoína pode causar níveis séricos aumentados de glicose, fosfatase alcalina e gama glutamil transpeptidase.
Deve-se ter cautela quando métodos imunoanalíticos forem utilizados para mensurar as concentrações plasmáticas de fenitoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30ºC). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas: Solução límpida, incolor a levemente amarelada.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar
-Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45°.
-Aponie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.
-ATENÇÃO: o ponto de fuga deve estar voltado para frente, do lado oposto aos polegares.
-Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para tás até sua abertura.
Quando for necessário efeito imediato, como nos controles de uma crise aguda e no estado de mal epiléptico, recomenda-se a forma injetável, preferencialmente pela via intravenosa. A interrupção do tratamento deve ser feita de forma gradual. (Vide Precauções e Advertências).
As recomendações para administração devem ser seguidas e cada injeção ou infusão intravenosa de fenitoína deve ser precedida e seguida de uma injeção de solução salina estéril através da mesma agulha ou cateter para evitar irritação venosa local devido à alcalinidade da solução (vide Advertências e Precauções).
Instruções para administração de fenitoína injetável
Não é recomendada a adição da solução injetável de fenitoína a soluções para infusão intravenosa devido à sua baixa solubilidade e à consequente possibilidade de precipitação. Entretanto, alguns médicos sugerem que a infusão intravenosa seja razoável em diluição compatível, como forma de se evitar alguns efeitos adversos relacionados à aplicação intravenosa direta. A fenitoína é mais estável em soluções salinas, portanto, as soluções de cloreto de sódio 0,9% devem ser a escolha no caso da necessidade de diluição do medicamento. As diluições com soluções glicosadas normalmente precipitam o produto e não estão indicadas.
A infusão deve ser realizada por curtos períodos utilizando filtro de 0,22 micras (utilizado entre o equipo e o paciente, para retirar os cristais que possivelmente tenham se formado em consequência de precipitação).
Segue abaixo a posologia de fenitoína por indicação terapêutica:
Uso adulto:
-Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 100 - 200mg IM a cada 4 horas durante a cirurgia com continuidade no período pós-operatório. Dose usual de manutenção de 300 a 400mg/dia (dose máxima de 600mg/dia).
-Crises convulsivas, crises tônico-clínicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 100mg três vezes ao dia, dose de manutenção usual de 300 – 400mg/dia (dose máxima de 600mg/dia).
-Estado de mal epilético: dose de ataque de 10 – 15mg/kg IV (não exceder 50mg/min), seguido por dose de manutenção de 100mg por via oral ou intravenosa a cada 6 a 8 horas.
Uso em crianças: Crianças com mais de 6 anos e adolescentes podem necessitar da dose mínima de adulto (300mg/dia).
A administração intramuscular (IM) não está recomendada em crianças.
-Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 5mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300mg/dia).
-Crises convulsivas, crises tônico-clínicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 5mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300mg/dia).
-Estado de mal epilético: dose de ataque de 10 – 15mg/kg por via intravenosa (não exceder 1 a 3mg/kg/dia).
Populações especiais
-Pacientes idosos: inicialmente 3mg/kg/dia em doses divididas; a dose deve ser ajustada de acordo com as concentrações séricas de hidantoína e de acordo com a resposta do paciente.
-Hipoalbuminemia: (concentração de fenitoína normalizada em pacientes hipoalbuminêmicos) concentração de fenitoína sérica normal em pacientes não hipoalbuminêmicos = concentração de fenitoína sérica observada em pacientes hipoalbuminêmicos, dividido por 0,25 vezes a concentração de albumina mais 0,1.
-Pacientes com doença hepática: pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com insuficiência hepática; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.
-Pacientes obesos: a dose de ataque intravenosa deve ser calculada com base no peso corpóreo ideal mais 1,33 vezes o excesso de peso com relação ao peso ideal, considerando que a fenitoína é preferencialmente distribuída em gordura.
-Gravidez: as necessidades de fenitoína são maiores durante a gravidez, requerendo um aumento na dose em algumas pacientes. Após o parto, a dose deve ser reduzida para evitar toxicidade.
-Pacientes com insuficiência renal: pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com doença renal; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.
O clearance da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.
Não há estudos dos efeitos de fenitoína administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)
Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)
Reação incomum (> 1/1.000e ≤ 1/100)
Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)
Reação muito rara (≤ 1/10.000)
Doenças do sangue e do sistema linfático:
Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Embora tenha havido macrocitose e anemia megaloblástica, essas condições geralmente respondem à terapia com ácido fólico.
Linfadenopatia, incluindo linfoma e doença de Hodgkin (consulte Avisos e precauções).
Sistema hemopoiético: complicações hemopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas em associação com a administração de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Embora tenham ocorrido macrocitose e anemia megaloblástica, estas condições correspondem geralmente à terapia com ácido fólico. Foram relatados casos de linfadenopatia incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin (vide Advertências e Precauções).
Sistema Imunológico: síndrome de hipersensibilidade (no qual se pode incluir, mas não se limitar aos sintomas tais como artralgia, eosinofilia, febre, disfunção hepática, linfadenopatia ou rash), lúpus eritematoso sistêmico, anormalidades de imunoglobulinas.
Distúrbios cognitivos: como comprometimento da memória, amnésia, distúrbio na atenção, afasia, coordenação reduzida, confusão mental, tontura, insônia, discinesias. O uso crônico de fenitoína pode causar neuropatia periférica, sonolência.
Sistema Cardiovascular: rápida administração intravenosa de fenitoína pode resultar em hipotensão, bradicardia e outras disritmias (isto pode estar relacionado ao diluente propilenoglicol).
Sistema gastrintestinal: náuseas, vômitos, constipação, hepatite tóxica, dano hepático e hiperplasia gengival.
Distúrbios hepatobiliares: hepatite tóxica e danos no fígado.
Sistema do tecido conectivo e musculoesquelético: acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricose e doença de Peyronie. Edema, descoloração e dor que ocorrem no local da injeção (descrito como "Síndrome da lava roxa") (vide Posologia e Modo de usar e Advertências e Precauções).
Osteopenia, osteoporose, fraturas e diminuição da densidade óssea, em pacientes em tratamento de longo prazo com fenitoína.
Sistema musculoesquelético e do tecido conjuntivo: acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricose e doença de Peyronie.
Osteopenia, osteoporose, fraturas e diminuição da densidade mineral óssea, em pacientes em tratamento de longo prazo com fenitoína. Coasening de características faciais.
Sistema Nervoso Central: as manifestações mais comuns observadas com o uso de fenitoína estão relacionadas a este sistema e são normalmente relacionadas à dose. Estas incluem nistagmo, ataxia, dificuldade na fala, redução na coordenação e confusão mental. Foram também observadas vertigem, insônia, nervosismo transitório, contração motora e cefaleia. Foram também relatados raros casos de discinesia induzida por fenitoína, incluindo coreia, distonia, tremor e asterixe, similares àqueles induzidos pela fenotiazina e outros fármacos neurolépticos.
Polineuropatia periférica predominantemente sensorial foi observada nos pacientes recebendo tratamento a longo prazo com a fenitoína.
Sistema tegumentar: manifestações dermatológicas algumas vezes acompanhadas de febre incluíram rash morbiliforme e escarlatiniforme. O rash morbiliforme (semelhante ao sarampo) é o mais comum; outros tipos de dermatites são observados mais raramente. Outras formas mais graves que podem ser fatais incluíram dermatite bolhosa, esfoliativa ou purpúrica, lúpus eritematoso, Síndrome de Stevens-Jonhson e necrólise epidérmica tóxica (vide Advertências e Precauções).
A incidência dos eventos adversos tende a aumentar tanto em função do aumento da dose quanto do aumento da velocidade de infusão.
Os eventos clínicos adversos mais importantes causados pela administração intravenosa de fenitoína são colapso cardiovascular e/ ou depressão do sistema nervoso central. Hipotensão pode ocorrer se o fármaco for administrado rapidamente pela via intravenosa.
Os eventos adversos clínicos mais comumente observados com o uso de fenitoína em estudos clínicos foram: nistagmo, vertigem, prurido, parestesia, cefaleia, sonolência e ataxia. Com duas exceções, estes eventos são comumente associados à administração intravenosa da fenitoína. Parestesia e prurido, entretanto, foram muito mais frequentemente associados à administração intravenosa do que com a administração intramuscular de fenitoína. Estas sensações, geralmente descritas como prurido, queimaduras ou formigamento não foram normalmente observadas no local da infusão. O local do desconforto variou, sendo a virilha mencionada mais frequentemente como o local envolvido.
Parestesia e prurido foram eventos transitórios que ocorreram dentro de alguns minutos após o início da infusão e que geralmente desapareceram 10 minutos após a infusão de fenitoína solução injetável. Alguns pacientes apresentaram sintomas durante horas. Estes eventos não aumentaram em gravidade com a administração repetida.
Eventos adversos ou alterações clínicas laboratoriais concomitantes sugerindo processo alérgico não foram observados.
Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas:
A dose letal em pacientes pediátricos, ainda não é conhecida.
A dose letal em adultos é estimada em 2 a 5g. Os sintomas iniciais são: nistagmo, ataxia e disartria. Outros sinais são: tremor, hiper-reflexia, letargia, fala arrastada, náuseas, vômitos. O paciente pode tornar-se comatoso e hipotensivo. A morte ocorre em decorrência da depressão respiratória e circulatória.
Existem variações acentuadas entre os indivíduos em relação aos níveis séricos de fenitoína em que pode ocorrer toxicidade. O nistagmo na visão lateral geralmente ocorre com níveis de 20mcg/mL, ataxia com 30mcg/mL, disartria e letargia ocorrem quando a concentração sérica é superior a 40mcg/mL, porém uma concentração de até 50mcg/mL foi relatada como sexta de evidências de toxicidade. Foram ingeridas doses 25 vezes maiores que a dose terapêutica, produzindo uma concentração sérica superior a 100mcg/mL, com recuperação completa.
Tratamento
O tratamento não é específico já que não existe um antídoto conhecido.
O funcionamento adequado dos sistemas respiratório e circulatório deve ser cuidadosamente monitorado e, se necessário, devem ser instituídas medidas de suporte adequadas.
Se o reflexo de vômito estiver ausente, as vias aéreas devem ser mantidas desobstruídas. Pode ser necessário o uso de oxigênio, vasopressores e ventilação assistida para depressões do SNC, respiratórias e cardiovasculares.
Finalmente, pode-se considerar o uso da hemodiálise uma vez que a fenitoína não é completamente ligada às proteínas plasmáticas.
Transfusões sanguíneas totais têm sido utilizadas no tratamento de intoxicações severas em pacientes pediátricos.
Na superdosagem aguda, deve-se considerar a possibilidade da presença de outros depressores do SNC, incluindo o álcool.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
M.S. Nº 1.0370.0507
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

0800 6218 001
teuto.com.br

406645/13

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA
PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/10/2019.