

fenitoína

Medicamento genérico Lei nº 9.327, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido 100mg
Embalagem contendo 30 ou 100 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém: 100mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
Excipiente: álcool etílico, amido, estearato de magnésio, talco, povidona e manid.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Os efeitos adversos do medicamento:
- crises convulsivas durante o uso não intermitente;
- crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (sbo psicomotor temporal).

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 após amiotomia (Reenan et al, 1999). Pacientes submetidos à cirurgia de tumor cerebral, tumor, ou lesões vasculares foram randomizados no pós-operatório para receber fenitoína 100 mg/dia (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 tocada, e o máx. 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 (o grupo fenitoína, 2 no grupo valproato).

Sete neuropsiquiátricos também monitoraram que não houve diferença significativa no tempo de convulsões, pelo ou menos, 2 anos após o início do tratamento. 73% tinham um episódio de 2 anos livres de crises, no final de 4 anos e 61% tiveram um período de 2 anos livres de crises, após 6 anos de tratamento. A continuação de crises por 2 anos após o início do tratamento indicou um prognóstico baixo, e a probabilidade de controle das crises subsequentes diminuiu em 50%.

Estes estudos concluem que o período de longo prazo no controle de crises convulsivas é importante quando administrado o primeiro 2 anos de tratamento (Brewer et al, 1994).

3. CONTRAINDICAÇÕES

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 limitada. Posteriormente, pela estimulação da saída de ácido dos neurônios, a fenitoína tende a estabelecer o limiar contra a hiperexcitabilidade causada pela estimulação excêntrica ou alterações ambientais capazes de reduzir o gradiente da membrana celular. Isso inclui a redução de potencialização pós-tetânica nas sinapses. A perda de potencialização pós-tetânica previne os "bouts" das crises corticais pela descarga das áreas corticais adjacentes. A fenitoína reduz a atividade máxima dos centros neuromotoriais responsáveis pela fase inicial das crises tônico-clônicas (crises de grande mal).

Precauções Farmacológicas
O ajuste da fenitoína deve ser feito, a meia-vida plasmática em humanos é, em média, de 22 horas, com uma variação de 1 a 42 horas. Os níveis terapêuticos no estado de equilíbrio são alcançados em pelo menos 7 a 10 dias (1 a 2 meses) após o início do tratamento com doses recomendadas de 300mg/dia.
Quando é determinado dos níveis séricos ser necessária, a mesma deve ser obtida pelo menos 5 7 meias-vidas após o início do tratamento, variação da dose, adição ou retirada de outro medicamento, de modo que o equilíbrio ou estado de equilíbrio já tenha sido alcançado. Os níveis de vale (ou mínimo) fornecem informações sobre a variação dos níveis plasmáticos (cinicamente eficazes e suficientes) com a fenitoína no controle do tratamento e são obtidos somente antes da administração da próxima dose ao paciente. Os níveis de pico incluem um limiar individual para o aparecimento dos efeitos adversos dose-dependentes e são obtidos no período esperado de pico de concentração.
O controle ético em um nível clínico de toxicidade ocorre frequentemente com níveis séricos entre 10 e 20 mcg/ml, embora alguns casos moderados de epilepsia tônico-clônica grande mal possam ser controlados com níveis plasmáticos menores de fenitoína.

Na maioria dos pacientes mantidos à dose constante, foram alcançados níveis séricos estáveis de fenitoína. Pode ocorrer uma ampla variabilidade interpaciente nos níveis séricos de fenitoína em doses equivalentes. Pacientes com níveis séricos baixos fora do comum podem não ter aderido ao tratamento com fenitoína ou estão hipermetabólicos. Níveis elevados fora do comum resultam de doença hepática, deficiências enzimáticas congênitas ou interações medicamentosas que resultam em interface metabólica. O paciente com essas variações nos níveis plasmáticos de fenitoína, apesar de tratamento com doses padrão, representa uma dificuldade clínica. Nestes pacientes, a determinação dos níveis plasmáticos pode ser parcialmente benéfica.

Como a fenitoína é altamente ligada à proteína, os níveis de fenitoína livre podem ser alterados nos pacientes cujas características de ligação proteica são diferentes das normais. A maior parte da fenitoína é excretada na bile sob a forma de metabólitos inativos que não estão relacionados pelo trato intestinal e excretados na urina. A excreção urinária de fenitoína sem alterações ocorre preferencialmente através de filamento glomerular, porém de forma mais relevante, devido à excreção tubular. Uma vez que a fenitoína sofre hidrólisis hepática através de um sistema enzimático que é saturado em níveis plasmáticos elevados, pequenos aumentos de doses podem aumentar a meia-vida e produzir aumento discreto nos níveis plasmáticos, quando estes estão acalmados fora terapia regular. O aumento de dose no orden de 30% ou mais pode aumentar significativamente o nível de estado de equilíbrio, resultando em crises ou

4. CONTRAINDICAÇÕES

A fenitoína é contraindicada em pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoinas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foi relatado que complicações hematopoiéticas, algumas delas fatais, estão associadas à administração de fenitoína. Estas incluem neutropenia, granuloma reovível da medula óssea, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose com ou sem supressão da medula óssea (vide Reações adversas).

A fenitoína deve ser administrada com cautela em casos de distúrcias sanguíneas. Vários relatos indicam uma relação entre a administração de fenitoína e o desenvolvimento de leinfadenoptia (leucil ou granulocitose), incluindo hepatite benigna dos linfócitos, síndrome linfoma e doença de Hodgkin. Embora não tenha sido estabelecida uma relação de causa e efeito, a ocorrência de leinfadenoptia indica a necessidade de diferenciação caso enfermidade de outro tipo de doença linfoprolif. O envolvimento linfoidal pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença crônica, como fôbre, erupção cutânea e insuficiência hepática.

Em todos os casos de leinfadenoptia, recomenda-se acompanhamento médico a longo prazo e qualquer esforço deve ser feito para assegurar o controle das crises, usando drogas antiepilépticas alternativas.
O uso de fenitoína e estrôntame concomitantemente em pacientes com histórico anterior de hipersensibilidade à hidantoina (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, succinimídeos, oxazolidinonas e outros compostos relacionados) nos mesmos pacientes.

A fenitoína deve ser administrada com cautela em casos de função tireoidea comprometida.

A fenitoína deve ser administrada com cautela em casos de diabetes mellitus. Foi relatado hepatite reovível 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 crises epilêpticas. 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 redução abrupta ou redução de hipersensibilidade, uma rápida substituição para uma terapia alternativa pode ser necessária. Nesto caso, a terapia alternativa deve ser um fármaco antiepiléptico não pertencente à classe das hidantoinas.

Como a fenitoína é altamente ligada à proteína, os níveis de fenitoína livre podem ser alterados nos pacientes cujas características de ligação proteica são diferentes das normais. A maior parte da fenitoína é excretada na bile sob a forma de metabólitos inativos que não estão relacionados pelo trato intestinal e excretados na urina. A excreção urinária de fenitoína sem alterações ocorre preferencialmente através de filamento glomerular, porém de forma mais relevante, devido à excreção tubular. Uma vez que a fenitoína sofre hidrólisis hepática através de um sistema enzimático que é saturado em níveis plasmáticos elevados, pequenos aumentos de doses podem aumentar a meia-vida e produzir aumento discreto nos níveis plasmáticos, quando estes estão acalmados fora terapia regular. O aumento de dose no orden de 30% ou mais pode aumentar significativamente o nível de estado de equilíbrio, resultando em crises ou interrupção da administração.

A fenitoína deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e infarto miocárdico.

Uma boa higiene dental deve ser enfatizada durante o tratamento com fenitoína, a fim de minimizar o desenvolvimento de hepatite gengival e sua complicação.

Reações adversas notáveis graves (SADR): Foram relatados reações cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) 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 sintomas de parto.

O tratamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de sintomas, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Reações cutâneas com risco para a vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) têm sido relatadas com o uso de fenitoína; Se os sinais ou sintomas da Síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica (como por exemplo, suas cutâneo progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões de mucosa, ou se houver suspeita de tipo crônico) surgirem, o tratamento com fenitoína deve ser descontinuado.

Se o rash for de tipo moderado (semelhante ao sarampo ou exantema) o tratamento pode ser retomado após regressão completa do rash. Caso o rash regressar ao mínimo o tratamento, este medicamento ou outra fenitoína está contraindicado.

Foam relatado 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 fôbre, erupção cutânea e leinfadenoptia, e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses de tratamento. Outras manifestações comuns incluem icterícia, hepatomegalia, níveis elevados de transaminase sérica, leucotórax 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 em associação à administração de fenitoína. Estas incluem trombocitopenia, granuloma da medula óssea reovível, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e erupção cutânea com ou sem supressão da medula óssea (vide Reações Adversas).

A fenitoína não está indicada para crises devido à hipeglucemia ou a outros casos metabólicos. Precauções adequadas de diagnóstico devem ser realizadas nestes casos.

As concentrações plasmáticas de fenitoína acima de intervalo considerado ideal podem produzir efeitos de confusão mental como delírio, psicose ou excitação, ou, no máximo, distúrcia cerebral irreversível.

Parâmetros recomendados a manutenção dos níveis plasmáticos são primeiros sinais de epilepsia acompanhada de hipóxia de nível 4 ou mais. Em casos particulares, nos quais a frequência e frequência das crises são tão que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes do estado a gravidez, embora não exista segurança que mesmo estes critérios possam ser

Manutenção presente com esse distúrbio é variável em sua expressão entre sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante destacar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como fôbre ou leinfadenoptia, podem estar detectadas logo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tal 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

6. CONTRAINDICAÇÕES

A fenitoína é contraindicada em pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoinas.

Estabelecer o limiar contra a hiperexcitabilidade causada pela estimulação excêntrica ou alterações ambientais capazes de reduzir o gradiente da membrana celular. Isso inclui a redução de potencialização pós-tetânica nas sinapses. A perda de potencialização pós-tetânica previne os "bouts" das crises corticais pela descarga das áreas corticais adjacentes. A fenitoína reduz a atividade máxima dos centros neuromotoriais responsáveis pela fase inicial das crises tônico-clônicas (crises de grande mal).

Precauções Farmacológicas
O ajuste da fenitoína deve ser feito, a meia-vida plasmática em humanos é, em média, de 22 horas, com uma variação de 1 a 42 horas. Os níveis terapêuticos no estado de equilíbrio são alcançados em pelo menos 7 a 10 dias (1 a 2 meses) após o início do tratamento com doses recomendadas de 300mg/dia.
Quando é determinado dos níveis séricos ser necessária, a mesma deve ser obtida pelo menos 5 7 meias-vidas após o início do tratamento, variação da dose, adição ou retirada de outro medicamento, de modo que o equilíbrio ou estado de equilíbrio já tenha sido alcançado. Os níveis de vale (ou mínimo) fornecem informações sobre a variação dos níveis plasmáticos (cinicamente eficazes e suficientes) com a fenitoína no controle do tratamento e são obtidos somente antes da administração da próxima dose ao paciente. Os níveis de pico incluem um limiar individual para o aparecimento dos efeitos adversos dose-dependentes e são obtidos no período esperado de pico de concentração.
O controle ético em um nível clínico de toxicidade ocorre frequentemente com níveis séricos entre 10 e 20 mcg/ml, embora alguns casos moderados de epilepsia tônico-clônica grande mal possam ser controlados com níveis plasmáticos menores de fenitoína.

Na maioria dos pacientes mantidos à dose constante, foram alcançados níveis séricos estáveis de fenitoína. Pode ocorrer uma ampla variabilidade interpaciente nos níveis séricos de fenitoína em doses equivalentes. Pacientes com níveis séricos baixos fora do comum podem não ter aderido ao tratamento com fenitoína ou estão hipermetabólicos. Níveis elevados fora do comum resultam de doença hepática, deficiências enzimáticas congênitas ou interações medicamentosas que resultam em interface metabólica. O paciente com essas variações nos níveis plasmáticos de fenitoína, apesar de tratamento com doses padrão, representa uma dificuldade clínica. Nestes pacientes, a determinação dos níveis plasmáticos pode ser parcialmente benéfica.

Como a fenitoína é altamente ligada à proteína, os níveis de fenitoína livre podem ser alterados nos pacientes cujas características de ligação proteica são diferentes das normais. A maior parte da fenitoína é excretada na bile sob a forma de metabólitos inativos que não estão relacionados pelo trato intestinal e excretados na urina. A excreção urinária de fenitoína sem alterações ocorre preferencialmente através de filamento glomerular, porém de forma mais relevante, devido à excreção tubular. Uma vez que a fenitoína sofre hidrólisis hepática através de um sistema enzimático que é saturado em níveis plasmáticos elevados, pequenos aumentos de doses podem aumentar a meia-vida e produzir aumento discreto nos níveis plasmáticos, quando estes estão acalmados fora terapia regular. O aumento de dose no orden de 30% ou mais pode aumentar significativamente o nível de estado de equilíbrio, resultando em crises ou interrupção da administração.

A fenitoína deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e infarto miocárdico.

Uma boa higiene dental deve ser enfatizada durante o tratamento com fenitoína, a fim de minimizar o desenvolvimento de hepatite gengival e sua complicação.

Reações adversas notáveis graves (SADR): Foram relatados reações cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) 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 sintomas de parto.

O tratamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de sintomas, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Reações cutâneas com risco para a vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) têm sido relatadas com o uso de fenitoína; Se os sinais ou sintomas da Síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica (como por exemplo, suas cutâneo progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões de mucosa, ou se houver suspeita de tipo crônico) surgirem, o tratamento com fenitoína deve ser descontinuado.

Se o rash for de tipo moderado (semelhante ao sarampo ou exantema) o tratamento pode ser retomado após regressão completa do rash. Caso o rash regressar ao mínimo o tratamento, este medicamento ou outra fenitoína está contraindicado.

Foam relatado 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 fôbre, erupção cutânea e leinfadenoptia, e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses de tratamento. Outras manifestações comuns incluem icterícia, hepatomegalia, níveis elevados de transaminase sérica, leucotórax 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 em associação à administração de fenitoína. Estas incluem trombocitopenia, granuloma da medula óssea reovível, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e erupção cutânea com ou sem supressão da medula óssea (vide Reações Adversas).

A fenitoína não está indicada para crises devido à hipeglucemia ou a outros casos metabólicos. Precauções adequadas de diagnóstico devem ser realizadas nestes casos.

As concentrações plasmáticas de fenitoína acima de intervalo considerado ideal podem produzir efeitos de confusão mental como delírio, psicose ou excitação, ou, no máximo, distúrcia cerebral irreversível.

Parâmetros recomendados a manutenção dos níveis plasmáticos são primeiros sinais de epilepsia acompanhada de hipóxia de nível 4 ou mais. Em casos particulares, nos quais a frequência e frequência das crises são tão que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes do estado a gravidez, embora não exista segurança que mesmo estes critérios possam ser

Manutenção presente com esse distúrbio é variável em sua expressão entre sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante destacar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como fôbre ou leinfadenoptia, podem estar detectadas logo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tal 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

é concebido, ou 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 interações 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 interações suicidas.

Malformação congênita: Os dados disponíveis sugerem que a exposição ao tóxico a 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 Cochran (Weston et al, 2016) em estudo de coorte do registro EURAP (Touren et al, 2018) mostram uma prevalência de doenças malformações congênitas estimada entre 5,3% e 6,4% após a exposição pré-natal ao fenitoína. O risco é 2 a 3 vezes maior do que para a população geral.

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas das 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.

A fenitoína deve ser administrada com cautela em casos de insuficiência hepática. O medicamento antiepiléptico não devem ser interrompidos abruptamente devido a um possível aumento na frequência de crises, incluindo a status epilêptico. Quando, a critério do médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, esta deve ser feita gradualmente. No entanto, no caso de uma reação alérgica ou reação de hipersensibilidade, pode ser necessária a substituição rápida por uma terapia alternativa. Nestes casos a terapia alternativa deve ser um medicamento antiepiléptico que não pertença à classe de hidantoinas.

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 epilêpticas e uma maior incidência de defeitos teratogênicos em crianças nascidas durante a gravidez. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e fenobarbital, mas estes também são os fármacos anticonvulsivos mais comumente prescritos. Relatos infamais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os fármacos anticonvulsivos conhecidos. Uma relação causa-efeito definitiva não foi estabelecida para os que foram gravídicas ou a outros casos epilêpticos podem ter papel importante na causa de muitos complicações.

A grande maioria das gestações epilêpticas tratadas com medicamento antiepiléptico tem bebês normais. Deve-se citar, no entanto, no final de que tratamento antiepiléptico não deve ser interrompido em pacientes nos quais o medicamento previne a ocorrência de crises epilêpticas de grande mal, devido à alta possibilidade de precipitação do estado de mal epilêptico acompanhado de hipóxia de nível 4 ou mais. Em casos particulares, nos quais a frequência e frequência das crises são tão que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes do estado a gravidez, embora não exista segurança que mesmo estes critérios possam ser

Manutenção presente com esse distúrbio é variável em sua expressão entre sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante destacar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como fôbre ou leinfadenoptia, podem estar detectadas logo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tal 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

da fenitoína. Recomendase um monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres gravídicas caso seja para um ajuste posológico adequado. Contudo, após o parto, provêr aumento será indicado a critério do psicólogo infantil.

Um potencial risco de cardiotoxicidade após a exposição in útero a fenitoína. Casos de miopatia em crianças foram reportados em lactantes.

Malformação congênita: Os dados disponíveis sugerem que a exposição ao tóxico a 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 Cochran (Weston et al, 2016) em estudo de coorte do registro EURAP (Touren et al, 2018) mostram uma prevalência de doenças malformações congênitas estimada entre 5,3% e 6,4% após a exposição pré-natal ao fenitoína. O risco é 2 a 3 vezes maior do que para a população geral.

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas das 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.

A fenitoína deve ser administrada com cautela em casos de insuficiência hepática. O medicamento antiepiléptico não devem ser interrompidos abruptamente devido a um possível aumento na frequência de crises, incluindo a status epilêptico. Quando, a critério do médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, esta deve ser feita gradualmente. No entanto, no caso de uma reação alérgica ou reação de hipersensibilidade, pode ser necessária a substituição rápida por uma terapia alternativa. Nestes casos a terapia alternativa deve ser um medicamento antiepiléptico que não pertença à classe de hidantoinas.

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 epilêpticas e uma maior incidência de defeitos teratogênicos em crianças nascidas durante a gravidez. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e fenobarbital, mas estes também são os fármacos anticonvulsivos mais comumente prescritos. Relatos infamais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os fármacos anticonvulsivos conhecidos. Uma relação causa-efeito definitiva não foi estabelecida para os que foram gravídicas ou a outros casos epilêpticos podem ter papel importante na causa de muitos complicações.

A grande maioria das gestações epilêpticas tratadas com medicamento antiepiléptico tem bebês normais. Deve-se citar, no entanto, no final de que tratamento antiepiléptico não deve ser interrompido em pacientes nos quais o medicamento previne a ocorrência de crises epilêpticas de grande mal, devido à alta possibilidade de precipitação do estado de mal epilêptico acompanhado de hipóxia de nível 4 ou mais. Em casos particulares, nos quais a frequência e frequência das crises são tão que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes do estado a gravidez, embora não exista segurança que mesmo estes critérios possam ser

Manutenção presente com esse distúrbio é variável em sua expressão entre sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante destacar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como fôbre ou leinfadenoptia, podem estar detectadas logo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tal 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

da fenitoína. Recomendase um monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres gravídicas caso seja para um ajuste posológico adequado. Contudo, após o parto, provêr aumento será indicado a critério do psicólogo infantil.

Um potencial risco de cardiotoxicidade após a exposição in útero a fenitoína. Casos de miopatia em crianças foram reportados em lactantes.

Malformação congênita: Os dados disponíveis sugerem que a exposição ao tóxico a 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 Cochran (Weston et al, 2016) em estudo de coorte do registro EURAP (Touren et al, 2018) mostram uma prevalência de doenças malformações congênitas estimada entre 5,3% e 6,4% após a exposição pré-natal ao fenitoína. O risco é 2 a 3 vezes maior do que para a população geral.

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas das 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.

A fenitoína deve ser administrada com cautela em casos de insuficiência hepática. O medicamento antiepiléptico não devem ser interrompidos abruptamente devido a um possível aumento na frequência de crises, incluindo a status epilêptico. Quando, a critério do médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, esta deve ser feita gradualmente. No entanto, no caso de uma reação alérgica ou reação de hipersensibilidade, pode ser necessária a substituição rápida por uma terapia alternativa. Nestes casos a terapia alternativa deve ser um medicamento antiepiléptico que não pertença à classe de hidantoinas.

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 epilêpticas e uma maior incidência de defeitos teratogênicos em crianças nascidas durante a gravidez. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e fenobarbital, mas estes também são os fármacos anticonvulsivos mais comumente prescritos. Relatos infamais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os fármacos anticonvulsivos conhecidos. Uma relação causa-efeito definitiva não foi estabelecida para os que foram gravídicas ou a outros casos epilêpticos podem ter papel importante na causa de muitos complicações.

A grande maioria das gestações epilêpticas tratadas com medicamento antiepiléptico tem bebês normais. Deve-se citar, no entanto, no final de que tratamento antiepiléptico não deve ser interrompido em pacientes nos quais o medicamento previne a ocorrência de crises epilêpticas de grande mal, devido à alta possibilidade de precipitação do estado de mal epilêptico acompanhado de hipóxia de nível 4 ou mais. Em casos particulares, nos quais a frequência e frequência das crises são tão que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes do estado a gravidez, embora não exista segurança que mesmo estes critérios possam ser

Manutenção presente com esse distúrbio é variável em sua expressão entre sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante destacar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como fôbre ou leinfadenoptia, podem estar detectadas logo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tal 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



