

fenitoína

Medicamento genérico Lei nº 9.877, de 1999.

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido 100mg

Embalagens contendo 20, 25, 30, 50 e 100 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

fenitoína100mg
Excipiente q.s.p.1 comprimido
Excipientes: álcool etílico, amido, estearato de magnésio, talco, povidona e manitol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: A fenitoína é um medicamento utilizado em pacientes portadores de crises convulsivas generalizadas e todas as formas de crises parciais epiléticas.

Indicações do medicamento: Crises convulsivas epiléticas e parciais. Crises convulsivas por traumatismo craniocéfálico, secundárias e neurocirurgia. Tratamento das crises convulsivas. Desde sua introdução até o momento numerosos aspectos de sua atividade terapêutica e tolerância pelo organismo têm sido estudados. Em decorrência disso, estabeleceram-se normas para sua administração, vigilância do aparecimento de efeitos secundários e indicações em algumas afecções não relacionadas com a epilepsia.

Riscos do medicamento:

CONTRAINDICAÇÕES: INDIVÍDUOS QUE TENHAM APRESENTADO REAÇÕES INTENSAS AO MEDICAMENTO OU A OUTRAS HIDANTOÍNAS. PACIENTES QUE APRESENTAM SÍNDROME DE ADAM-STOKES, BLOQUEIO A-V DE 2º E 3º GRAUS, BLOQUEIO SINOATRIAL E BRADICARDIASINUSAL.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: A FENITOÍNA DEVE SER ADMINISTRADA COM CAUTELA EM CASOS DE DISCRASIAS SANGÜÍNEAS, DOENÇA CARDIOVASCULAR, DIABETES MELLITUS, FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL OU TIREOIDIANA PREJUDICADAS. DROGAS ANTIEPILEPTICAS NÃO DEVEM SER ABRUPTAMENTE DESCONTINUADAS, DEVIDO AO POSSÍVEL AUMENTO NA FREQUÊNCIA DE CRISES, INCLUINDO STATUS EPILEPTICUS QUANDO A CRITÉRIO MÉDICO HOUVER NECESSIDADE DE REDUÇÃO DA DOSE, DESCONTINUAÇÃO OU SUBSTITUIÇÃO POR UMA TERAPIA ALTERNATIVA, ESTA DEVE SER FEITA GRADUAMENTE. 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 UMA DROGA ANTIEPILEPTICA NÃO PERTENCENTE À CLASSE DAS HIDANTOÍNAS.

HOUE UM NÚMERO DE RELATOS QUE INDICOU 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 NÃO SE TENHA ESTABELECIDO UMA RELAÇÃO CAUSA-EFEITO, A OCORRÊNCIA DE LINFADENOPATIA INDICA A NECESSIDADE EM DIFERENCIÁ-LA DE OUTROS TIPOS DE PATOLOGIA DE NÓDULO LINFÁTICO. O ENVOLVIMENTO DOS NÓDULOS LINFÁTICOS PODE OCORRER COM OU SEM SINTOMAS E SINAIS SEMELHANTES AS PATOLOGIAS SANGÜÍNEAS, COMO: FEBRE, RASH E COMPROMETIMENTO HEPÁTICO.

DEVE OCORRER ACOMPANHAMENTO MÉDICO POR PERÍODO PROLONGADO EM TODOS OS CASOS DE LINFADENOPATIA E TODO

ESFORÇO DEVE SER EMPREGADO PARA SE ALCANÇAR O CONTROLE DAS CRISES UTILIZANDO-SE DROGAS ANTIEPILEPTICAS ALTERNATIVAS.

A INGESTÃO AGUDA DE ALCOOL PODE AUMENTAR AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE FENITOÍNA, ENQUANTO QUE O SEU USO CRÔNICO PODE DIMINUI-LAS.

DEVIDO A RELATOS ISOLADOS ASSOCIANDO A FENITOÍNA COM EXACERBAÇÃO DE PORFIRIA, DEVE-SE TER CAUTELA QUANDO DA UTILIZAÇÃO DESTES MEDICAMENTOS POR PACIENTES PORTADORES DESTA DOENÇA.

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 INDIVÍDUOS QUE FORAM TRATADOS COM FENITOÍNA APRESENTARAM LENTA METABOLIZAÇÃO DO MEDICAMENTO. O LENTO METABOLISMO PODE SER JUSTIFICADO PELA DISPONIBILIDADE ENZIMÁTICA LIMITADA E FALTA DE INDUÇÃO, O QUE PARECE SER GENETICAMENTE DETERMINADO.

A FENITOÍNA DEVE SER DESCONTINUADA SE OCORRER O APARECIMENTO DE RASH CUTÂNEO. SE O RASH FOR ESFOLATIVO, PURPÚRICO OU BOLHOSO, OU SE HOUVER SUSPEITA DE LÚPUS ERITEMATOSO, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON, OU NECRÓLISE ERMÉTICA, O USO DESTES MEDICAMENTOS NÃO DEVE SER RETOMADO E A TERAPIA ALTERNATIVA DEVE SER CONSIDERADA. SE O RASH FOR DO TIPO MODERADO (SARAMPO ESCARLATINIFORME), A TERAPIA PODE SER RETOMADA APÓS O RASH TER DESAPARECIDO COMPLETAMENTE. CASO O RASH REAPAREÇA AO REINICIAR O TRATAMENTO, A FENITOÍNA ESTÁ CONTRAINDICADA.

ADICIONALMENTE, DEVE-SE TER CAUTELA AO UTILIZAR MEDICAMENTOS COM ESTRUTURAS SIMILARES (EX. BARBITÚRICOS, SUCCINÍMIDAS, OXAZOLINODIONAS E OUTROS COMPONENTES RELACIONADOS) NESTES MESMOS PACIENTES.

RELATOU-SE HIPERGLICEMIA RESULTANTE DE EFEITO INIBITÓRIO DA FENITOÍNA NA LIBERAÇÃO DE INSULINA. A FENITOÍNA PODE TAMBÉM AUMENTAR AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE GLICOSE EM PACIENTES DIABÉTICOS. A OSTEOMALÁCIA FOI ASSOCIADA AO TRATAMENTO COM FENITOÍNA E É CONSIDERADA COMO PROVOCADA PELA INTERFERÊNCIA DA FENITOÍNA NO METABOLISMO DA VITAMINA D. PROCEDIMENTOS ADEQUADOS DE DIAGNÓSTICO DEVEM SER REALIZADOS NESTES CASOS. A FENITOÍNA NÃO É EFICAZ NO TRATAMENTO DE CRISES DE AUSÊNCIA (PEQUENO MAL). SE OCORRER EM CRISES TÔNICO-CLÔNICAS (GRANDE MAL) E DE AUSÊNCIA (PEQUENO MAL), É NECESSÁRIO INSTITUIR TERAPIA COMBINADA. OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA MANTIDOS ACIMA DO INTERVALO CONSIDERADO COMO ÓTIMO PODEM PRODUZIR ESTADO CONFUSIONAL COMO: DELÍRIO, PSICOSE OU ENCEFALOPATIA, OU RARAMENTE, DISFUNÇÃO CEREBRAL IRREVERSÍVEL. CONSEQUENTEMENTE RECOMENDA-SE A MONITORAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS AOS PRIMEIROS SINAIS DE TOXICIDADE AGUDA. A REDUÇÃO DA DOSE DE FENITOÍNA ESTÁ INDICADA SE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA FOREM EXCESSIVOS; CASO OS SINTOMAS PERSISTAM, A ADMINISTRAÇÃO DE FENITOÍNA DEVE SER DESCONTINUADA.

Interações medicamentosas:

Etanol: Existe evidência de que o etanol induz a produção de enzimas microsômicas hepáticas resultando em metabolismo realçado da fenitoína. Os pacientes epiléticos que ingerem muito álcool devem ser rigorosamente observados quanto ao decréscimo dos efeitos anticonvulsivantes.

Barbituratos: Pacientes mantidos com fenitoína e um barbiturato devem ser observados quanto a sinais de intoxicação com fenitoína se o barbiturato for retirado. O fenobarbital pode reduzir a absorção oral da fenitoína.

Cloranfenicol: Pacientes recebendo simultaneamente fenitoína e cloranfenicol devem ser rigorosamente observados quanto a sinais de intoxicação com fenitoína. A dose anticonvulsiva deve ser reduzida, se necessário. A possibilidade de se usar um antibiótico alternativo deve ser considerada. O cloranfenicol diminui o metabolismo da fenitoína.

Corticosteroides: Se necessário o uso de corticosteroides em pacientes

recebendo anticonvulsivantes, deve-se estar alerta para o caso de uma resposta terapêutica inadequada ao corticosteroide.

Dissulfiram: Esta droga inibe o metabolismo hepático da fenitoína. Os níveis sanguíneos de fenitoína são aumentados e a excreção urinária diminuída dentro das quatro horas da administração da primeira dose de dissulfiram. Os pacientes que recebem as duas drogas devem ser monitorados. A redução da dose de fenitoína pode ser necessária em alguns pacientes.

Isoniazida: Pacientes recebendo ambas as drogas devem ser rigorosamente observados quanto a sinais de toxicidade pela fenitoína. A quantidade da dose anticonvulsivante deve ser reduzida, se necessário.

Fenilbutazona: Esta droga e um de seus metabólitos competem com a fenitoína no metabolismo hepático. Além disso, estudos *in vitro* demonstraram que a fenilbutazona pode deslocar a fenitoína da fixação às proteínas plasmáticas.

Pacientes recebendo ambas as drogas devem ser observados quanto a sinais de intoxicação pela fenitoína.

Salicilatos: Podem deslocar a fenitoína por fixação da proteína plasmática, aumentando assim a concentração da fenitoína livre (ativa) no plasma. Altas doses de salicilatos devem ser administradas com cautela a pacientes em tratamento com fenitoína, especialmente se os pacientes parecerem propensos à intoxicação.

Sulfonamidas: Podem inibir o metabolismo da fenitoína e também deslocá-la por mecanismos de fixação às proteínas plasmáticas.

Folatos: A fenitoína tem potencial em diminuir os níveis plasmáticos de folato.

Uso durante a Gravidez e Amamentação: Um número de relatos indica uma associação entre o uso de drogas antiepilepticas por mulheres epiléticas e uma maior incidência de efeitos teratogênicos em crianças nascidas destas mulheres. Os relatos indicam que uma maior incidência dos efeitos teratogênicos nas crianças de mulheres tratadas com medicamentos epiléticos não podem ser considerados como adequados para provar uma relação causa-efeito definitiva. O médico deve aconselhar as mulheres epiléticas durante a gravidez e avaliar a relação risco/benefício.

A grande maioria das mulheres epiléticas tratadas com medicamento antiepileptico geram fetos normais. Deve-se estar atento ao fato de que o tratamento antiepileptico não deve ser interrompido em pacientes nas quais o medicamento previne a ocorrência de crises epiléticas maiores, devido à alta possibilidade de precipitação do estado epilético acompanhado de hipóxia e ameaça à 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 epiléticas menores não representem algum perigo ao desenvolvimento fetal.

Ocorre aumento na frequência das crises epiléticas durante a gravidez em uma grande proporção de pacientes, devido a alteração na absorção ou metabolismo de fenitoína. Deve-se realizar monitoração frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas utilizado-se a mesma como guia para um ajuste posológico adequado. Contudo, após o parto, provavelmente será indicado o retorno à posologia original.

Relatou-se a deficiência da coagulação neonatal nas primeiras 24 horas após o parto em crianças nascidas de mães em tratamento com fenobarbital e/ou fenitoína. A Vitamina K tem mostrado prevenir ou corrigir esta deficiência, sendo recomendada a sua administração à mãe antes do parto, e ao recém-nascido após o parto.

A lactação não é recomendada a lactantes que estejam utilizando esse medicamento, pois a fenitoína parece ser secretada em pequenas concentrações no leite materno.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe a seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Modo de uso:

Aspecto físico: Este medicamento apresenta-se na forma de comprimido circular branco.

Posologia: O efeito da droga depende do estabelecimento de um teor sanguíneo de no mínimo 10 a 15 microgramas por mililitro.

Por isso o estabelecimento das doses requer, algumas vezes, ajuste individual. Em geral, esses níveis eficazes são obtidos em crianças com doses proporcionalmente maiores do que nos adultos. Assim, em pacientes com peso corpóreo abaixo de 30kg podem ser necessárias doses diárias oscilando entre 10 e 15 miligramas por kg de peso. Já em pacientes com mais de 30kg podem ser necessárias doses menores da ordem de 5 a 10mg/kg.

Com esse esquema posológico, pela via oral, os níveis eficazes se estabelecem em média após uma semana. As doses orais devem ser tomadas preferencialmente durante ou após as refeições. A interrupção do tratamento deve ser feita de forma gradual.

Em geral, as doses habituais de fenitoína comprimidos são as seguintes:

Pacientes com mais de 30kg de peso: 2 a 5 comprimidos diários, geralmente repartidos em duas ou três tomadas.

Pacientes com menos de 30kg de peso: 1 a 2 comprimidos diários, geralmente repartidos em duas ou três tomadas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VIDE CARTUCHO).

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS: INFORME SEU MÉDICO CASO VOCÊ OBSERVE ALTERAÇÕES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, NO SISTEMA CARDIOVASCULAR, PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS, MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS, BEM COMO QUAISQUER OUTROS SINAIS OU SINTOMAS.

Conduta em caso de superdose: A dose letal média, em adultos é estimada em 2 a 5g. Em crianças, ainda é desconhecida.

Os sintomas cardíacos iniciais são: nistagmo, ataxia e disartria. O paciente torna-se comatoso com pupilas não responsivas e ocorre uma hipotensão. Outros sinais são: tremores, hiper-reflexia, letargia, fala arrastada, náuseas, vômitos. A morte é devida à depressão respiratória e apnéia.

O tratamento é inespecífico desde que não há um antídoto conhecido.

O funcionamento adequado dos sistemas respiratórios e circulatório deve ser monitorizado e, se necessário, deverão ser instituídas medidas suportivas 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, respiratória e cardiovascular.

Finalmente, pode-se considerar o uso da hemodiálise desde que a fenitoína não é completamente ligada às proteínas plasmáticas.

Transfusões sanguíneas totais têm sido utilizadas no tratamento de intoxicações severas em crianças.

Cuidados de conservação e uso: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

TODOS MEDICAMENTOS DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas:

Propriedades Farmacodinâmicas: A fenitoína é um medicamento antiepileptico. 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 potenciação pós-tetânica na sinapse. A perda da potenciação pós-tetânica previne o "foco" 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: A meia-vida plasmática em humanos após administração oral de fenitoína é em média 22 horas, com uma variação de 7 a 42 horas. Os níveis terapêuticos no estado de equilíbrio são alcançados em 7 a 10 dias após o início do tratamento com doses recomendadas de 300mg/dia. Quando são necessárias as determinações dos níveis plasmáticos, os mesmos devem ser obtidos 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 menor concentração (ou mínimos) fornecem informações sobre a variação dos níveis plasmáticos clinicamente eficazes e confirmam a aderência do paciente ao tratamento e são obtidos momentos antes da administração da próxima dose ao paciente. Os níveis de pico indicam um limiar individual para o aparecimento dos efeitos adversos relacionados a dose e são obtidos no período esperado de pico de concentração. O controle ótimo com ausência de sinais clínicos de toxicidade ocorre frequentemente com níveis plasmáticos entre 10 e 20mcg/mL, embora alguns casos moderados de epilepsia tônico-clônica (grande mal) possam ser controlados com níveis plasmáticos menores de fenitoína. A maioria dos pacientes manteve-se em uma dose de equilíbrio, sendo que a estabilidade dos níveis plasmáticos da fenitoína foi alcançada. Pode ocorrer variabilidade individual dos níveis plasmáticos de fenitoína com a administração de doses equivalentes. Pacientes com baixos níveis podem não aderir ao tratamento com fenitoína ou então hipermetabolizá-la. Infrequentemente níveis elevados resultam de doenças hepáticas, deficiência enzimática congênita ou interações medicamentosas que resultam em interferência metabólica. O paciente com amplas variações nos níveis plasmáticos de fenitoína, apesar de tratamento com doses padrões, apresenta problema clínico. As determinações dos níveis plasmáticos em tais pacientes podem ser particularmente úteis. 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.

O medicamento é excretado principalmente na bile como metabólitos inativos que são então reabsorvidos pelo trato gastrointestinal e excretados na urina. A excreção urinária da fenitoína e seus metabólitos ocorre parcialmente através de filtração glomerular, porém, de forma mais relevante através de secreção tubular. Devido à hidroxilação hepática da fenitoína através de um sistema enzimático que é saturável em níveis plasmáticos elevados, pequenos aumentos de doses podem elevar a meia-vida e produzir aumentos substanciais nos níveis plasmáticos, quando estes estão em intervalo superior. O nível do estado de equilíbrio pode ser aumentado desproporcionalmente, resultando em intoxicação com um aumento na dose de 10% ou mais.

Indicações: Crises convulsivas epilépticas e parciais. Crises convulsivas por traumatismo craniocéfálico, secundárias e neurocirurgia. Tratamento das crises convulsivas. Desde sua introdução até o momento numerosos aspectos de sua atividade terapêutica e tolerância pelo organismo têm sido estudados. Em decorrência disso, estabeleceram-se normas para sua administração, vigilância do aparecimento de efeitos secundários e indicações em algumas afecções não relacionadas com a epilepsia.

CONTRAINDICAÇÕES: INDIVÍDUOS QUE TENHAM APRESENTADO REAÇÕES INTENSAS AO MEDICAMENTO OU A OUTRAS HIDANTOINAS. PACIENTES QUE APRESENTAM SÍNDROME DE ADAM-STOKES, BLOQUEIO A-V DE 2º E 3º GRAUS, BLOQUEIO SINOATRIAL E BRADICARDIA SINUSAL.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: As doses orais devem ser tomadas preferencialmente durante ou após as refeições.

Posologia: O efeito da droga depende do estabelecimento de um teor sanguíneo de no mínimo 10 a 15 microgramas por mililitro.

Por isso o estabelecimento das doses requer, algumas vezes, ajuste individual. Em geral, esses níveis eficazes são obtidos em crianças com doses proporcionalmente maiores do que nos adultos. Assim, em pacientes com peso corpóreo abaixo de 30kg podem ser necessárias doses diárias oscilando entre 10 e 15 miligramas por kg de peso. Já em pacientes com mais de 30kg podem ser necessárias doses menores da ordem de 5 a 10mg/kg. Com esse esquema posológico, pela via oral, os níveis eficazes se estabelecem em média após uma semana. As doses orais devem ser tomadas preferencialmente durante ou após as refeições. A interrupção do tratamento deve ser feita de forma gradual.

Em geral, as doses habituais de fenitoína comprimidos são as seguintes:

Pacientes com mais de 30kg de peso: 2 a 5 comprimidos diários, geralmente repartidos em duas ou três tomadas.

Pacientes com menos de 30kg de peso: 1 a 2 comprimidos diários, geralmente repartidos em duas ou três tomadas.

ADVERTÊNCIAS: A FENITOÍNA DEVE SER ADMINISTRADA COM CAUTELA EM CASOS DE DISCRASIAS SANGÜÍNEAS, DOENÇA CARDIOVASCULAR, *DIABETES MELLITUS*, FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL OU TIREOIDIANA PREJUDICADAS.

DROGAS ANTIEPILÉPTICAS NÃO DEVEM SER ABRUPTAMENTE DESCONTINUADAS, DEVIDO AO POSSÍVEL AUMENTO NA FREQUÊNCIA DE CRISES, INCLUINDO *STATUS EPILEPTICUS* QUANDO A CRITÉRIO MÉDICO HOUVER NECESSIDADE DE REDUÇÃO DA DOSE, DESCONTINUAÇÃO 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 UMA DROGA ANTIEPILÉPTICA NÃO PERTENCENTE À CLASSE DAS HIDANTOINAS.

HOUE UM NÚMERO DE RELATOS QUE INDICOU 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 NÃO SE TENHA ESTABELECIDO UMA RELAÇÃO CAUSA-EFEITO, A OCORRÊNCIA DE LINFADENOPATIA INDICA A NECESSIDADE EM DIFERENCIA-LA DE OUTROS TIPOS DE PATOLOGIA DE NÓDULO LINFÁTICO. O ENVOLVIMENTO DOS NÓDULOS LINFÁTICOS PODE OCORRER COM OU SEM SINTOMAS E SINAIS SEMELHANTES AS PATOLOGIAS SANGÜÍNEAS, COMO: FEBRE, *RASH* E COMPROMETIMENTO HEPÁTICO. DEVE OCORRER ACOMPANHAMENTO MÉDICO POR PERÍODO PROLONGADO EM TODOS OS CASOS DE LINFADENOPATIA E TODO ESFORÇO DEVE SER EMPREGADO PARA SE ALCANÇAR O CONTROLE DAS CRISES UTILIZANDO-SE DROGAS ANTIEPILÉPTICAS ALTERNATIVAS.

A INGESTÃO AGUDA DE ÁLCOOL PODE AUMENTAR AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE FENITOÍNA, ENQUANTO QUE O SEU USO CRÔNICO PODE DIMINUI-LAS. DEVIDO A RELATOS ISOLADOS ASSOCIANDO A FENITOÍNA COM EXACERBAÇÃO DE PORFÍRIA, DEVE-SE TER CAUTELA QUANDO DA UTILIZAÇÃO DESTES MEDICAMENTOS POR PACIENTES PORTADORES DESTA DOENÇA. 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 INDIVÍDUOS QUE FORAM TRATADOS COM FENITOÍNA APRESENTARAM LENTA METABOLIZAÇÃO DO MEDICAMENTO. O LENTO METABOLISMO PODE SER JUSTIFICADO PELA DISPONIBILIDADE ENZIMÁTICA LIMITADA E FALTA DE INDUÇÃO, O QUE PARECE SER GENETICAMENTE DETERMINADO. A FENITOÍNA DEVE SER DESCONTINUADA SE OCORRER O APARECIMENTO DE *RASH* CUTÂNEO. SE O *RASH* FOR ESFOLIATIVO, PURPÚRICO OU BOLHOSO, OU SE HOUVER SUSPEITA DE LÚPUS ERITEMATOSO, SÍNDROME DE *STEVENS-JOHNSON*, OU NECRÓLISE EPIDÉRMICA, O USO DESTES MEDICAMENTOS NÃO DEVE SER RETOMADO E A TERAPIA ALTERNATIVA DEVE SER CONSIDERADA. SE O *RASH* FOR DO TIPO MODERADO (SARAMPO ESCARLATINIFORME), A TERAPIA PODE SER RETOMADA APÓS O *RASH* TER DESAPARECIDO COMPLETAMENTE.

CASO O *RASH* REAPAREÇA AO REINICIAR O TRATAMENTO, A FENITOÍNA ESTÁ CONTRAINDICADA. ADICIONALMENTE, DEVE-SE TER CAUTELA AO UTILIZAR MEDICAMENTOS COM ESTRUTURAS SIMILARES (EX. BARBITÚRICOS, SUCCINÍMIDAS, OXAZOLIDINEÍONAS E OUTROS COMPONENTES RELACIONADOS) NESTES MESMOS PACIENTES. RELATOU-SE HIPERGlicEMIA RESULTANTE DE EFEITO INIBITÓRIO DA FENITOÍNA NA LIBERAÇÃO DE INSULINA. A FENITOÍNA PODE TAMBÉM AUMENTAR AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE GLICOSE EM PACIENTES

DIABÉTICOS. A OSTEOMALÁCIA FOI ASSOCIADA AO TRATAMENTO COM FENITOÍNA E É CONSIDERADA COMO PROVOCADADA PELA INTERFERÊNCIA DA FENITOÍNA NO METABOLISMO DA VITAMINA D.

PROCEDIMENTOS ADEQUADOS DE DIAGNÓSTICO DEVEM SER REALIZADOS NESTES CASOS. A FENITOÍNA NÃO É EFICAZ NO TRATAMENTO DE CRISES DE AUSÊNCIA (PEQUENO MAL). SE OCORRER EM CRISES TÔNICO-CLÔNICAS (GRANDE MAL) E DE AUSÊNCIA (PEQUENO MAL), É NECESSÁRIO INSTITUIR TERAPIA COMBINADA. OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA MANTIDOS ACIMA DO INTERVALO CONSIDERADO COMO ÓTIMO PODEM PRODUZIR ESTADO CONFUSIONAL COMO: DELÍRIO, PSICOSE OU ENCEFALOPATIA, OU RARAMENTE, DISFUNÇÃO CEREBELAR IRREVERSÍVEL. CONSEQUENTEMENTE RECOMENDA-SE A MONITORAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS AOS PRIMEIROS SINAIS DE TOXICIDADE AGUDA. A REDUÇÃO DA DOSE DE FENITOÍNA ESTÁ INDICADA SE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA FOREM EXCESSIVOS; CASO OS SINTOMAS PERSISTAM, A ADMINISTRAÇÃO DE FENITOÍNA DEVE SER DESCONTINUADA.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: O *clearance* da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.

Interações medicamentosas:

Etanol: Existe evidência de que o etanol induz a produção de enzimas microsômicas hepáticas resultando em metabolismo realçado da fenitoína. Os pacientes epilépticos que ingerem muito álcool devem ser rigorosamente observados quanto ao decréscimo dos efeitos anticonvulsivantes.

Barbituratos: Pacientes mantidos com fenitoína e um barbiturato devem ser observados quanto a sinais de intoxicação com fenitoína se o barbiturato for retirado. O fenobarbital pode reduzir a absorção oral da fenitoína.

Cloranfenicol: Pacientes recebendo simultaneamente fenitoína e cloranfenicol devem ser rigorosamente observados quanto a sinais de intoxicação com fenitoína. A dose anticonvulsiva deve ser reduzida, se necessário. A possibilidade de se usar um antibiótico alternativo deve ser considerada. O cloranfenicol diminui o metabolismo da fenitoína.

Corticosteróides: Se necessário o uso de corticosteróides em pacientes recebendo anticonvulsivantes, deve-se estar alerta para o caso de uma resposta terapêutica inadequada ao corticosteroide.

Dissulfiram: Esta droga inibe o metabolismo hepático da fenitoína. Os níveis sanguíneos de fenitoína são aumentados e a excreção urinária diminuída dentro das quatro horas da administração da primeira dose de dissulfiram. Os pacientes que recebem as duas drogas devem ser monitorados. A redução da dose de fenitoína pode ser necessária em alguns pacientes.

Isoniazida: Pacientes recebendo ambas as drogas devem ser rigorosamente observados quanto a sinais de toxicidade pela fenitoína. A quantidade da dose anticonvulsivante deve ser reduzida, se necessário.

Fenilbutazona: Esta droga e um de seus metabólitos competem com a fenitoína no metabolismo hepático. Além disso, estudos *in vitro* demonstraram que a fenilbutazona pode deslocar a fenitoína da fixação às proteínas plasmáticas.

Pacientes recebendo ambas as drogas devem ser observados quanto a sinais de intoxicação pela fenitoína.

Salicilatos: Podem deslocar a fenitoína por fixação da proteína plasmática, aumentando assim a concentração da fenitoína livre (ativa) no plasma. Altas doses de salicilatos devem ser administradas com cautela a pacientes em tratamento com fenitoína, especialmente se os pacientes parecerem propensos a intoxicação.

Sulfonamidas: Podem inibir o metabolismo da fenitoína e também deslocá-la por mecanismos de fixação às proteínas plasmáticas.

Folatos: A fenitoína tem potencial em diminuir os níveis plasmáticos de folato.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: AS MANIFESTAÇÕES MAIS COMUNS OBSERVADAS COM USO DE FENITOÍNA SÃO RELACIONADAS A ESTE SISTEMA E SÃO NORMALMENTE RELACIONADAS A DOSE. ESTAS INCLUEM NISTAGMO, ATAXIA, DIFICULDADE NA FALA, ALTERAÇÕES NA COORDENAÇÃO E CONFUSÃO MENTAL. FORAM TAMBÉM OBSERVADOS VERTIGEM, INSÔNIA, NERVOSISMO TRANSITÓRIO, CONTRAÇÃO MOTORA E CEFALÉIA. FORAM TAMBÉM RELATADOS RAROS CASOS DE DISCINESIA INTRODUTIDA POR

FENITOÍNA, INCLUINDO COREIA, DISTONIA, TREMOR E ASTERIXE, SIMILARES AQUELES INDUZIDOS PELA FENOTIAZINA E OUTRAS DROGAS NEUROLÉPTICAS. POLINEUROPATIA PERIFÉRICA PREDOMINANTEMENTE SENSORIAL FOI OBSERVADA NOS PACIENTES SOB TRATAMENTO A LONGO PRAZO COM FENITOÍNA.

SISTEMA GASTROINTESTINAL: NÁUSEA, VÔMITOS, CONSTIPAÇÃO, HEPATITE TÓXICA E PREJUÍZO HEPÁTICO.

SISTEMA INTERGUMENTAR: MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS ALGUMAS VEZES ACOMPANHADAS DE FEBRE INCLUIRAM *RASH* MORBILIFORME E ESCARLATINIFORME. O *RASH* MORBILIFORME (COMO SARAMPO) É O MAIS COMUM; OUTROS TIPOS DE DERMATITES FORAM MUITO RARAMENTE OBSERVADAS. OUTRAS FORMAS MAIS GRAVES QUE PODEM SER FATAIS INCLUIRAM DERMATITE BOLHOSA, ESFOLIATIVA OU PURPÚRICA, LÚPUS ERITEMATOSO, SÍNDROME DE *STEVENS-JONHSON* E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA (VER PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

SISTEMA HEMOPOIÉTICO: COMPLICAÇÕES HEMOPOIÉTICAS, ALGUMAS FATAIS, FORAM OCASIONALMENTE RELATADAS EM ASSOCIAÇÃO COM A ADMINISTRAÇÃO DE FENITOÍNA. ESTAS INCLUIRAM TROMBOCITOPENIA, LEUCOPENIA, GRANULOCITOPENIA, AGRANULOCITOSE E PANCITOPENIA COM OU SEM SUPRESSÃO DA MEDULA ÓSSEA. EMBORA TENHAM OCORRIDO MACROCITOSE E ANEMIA MEGALOBLÁSTICA, ESTAS CONDIÇÕES CORRESPONDEM GERALMENTE A TERAPIA COM ÁCIDO FÓLICO. FORAM RELATADOS CASOS DE LINFADENOPATIA INCLUINDO HIPERPLASIA DE NÓDULO LINFÁTICO BENIGNO, PSEUDOLINFOMA, LINFOMA E DOENÇA DE *HODGKIN*.

SISTEMA DO TECIDO CONECTIVO: ENGROSSAMENTO DAS CARACTERÍSTICAS FACIAIS, AUMENTO DOS LÁBIOS, HIPERPLASIA GENGIVAL, HIPERTRICOSE E DOENÇA DE PEYRONIE.

CARDIOVASCULAR: PERIARTERITE NODOSA.

IMUNOLÓGICA: 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.

Superdose: A dose letal média, em adultos é estimada em 2 a 5g. Em crianças, ainda é desconhecida.

Os sintomas cardíacos iniciais são: nistagmo, ataxia e disartria. O paciente torna-se comatoso com pupilas não responsivas e ocorre uma hipotensão. Outros sinais são: tremores, hiper-reflexia, letargia, fala arrastada, náuseas, vômitos. A morte é devida à depressão respiratória e apneia.

O tratamento é inespecífico desde que não há um antídoto conhecido. O funcionamento adequado dos sistemas respiratórios e circulatório deve ser monitorizado e, se necessário, deverão ser instituídas medidas suportivas 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, respiratória e cardiovascular. Finalmente, pode-se considerar o uso da hemodíalise desde que a fenitoína não é completamente ligada às proteínas plasmáticas. Transfusões sanguíneas totais têm sido utilizadas no tratamento de intoxicações severas em crianças.

Armazenagem: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CAROTINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 a 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Nº do lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

M.S. nº 1.0370.0473

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

