FENITAL® ORAL

(fenitoína)

comprimidos

100 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA DO PACIENTE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FENITAL® ORAL
fenitoína

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO
Embalagens contendo 200 comprimidos de 100 mg.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
fenitoína..... 100 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: amido, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, croscarmelose sódica, e povidona.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Fenital® oral (fenitoína) é destinado ao tratamento de:
- crises convulsivas (contrações súbitas e sem controle dos músculos devido a alterações no cérebro) durante ou após neurocirurgia.
- crises convulsivas, crises tônico-clônicas (convulsões motoras que podem se repetir) generalizadas e crise parcial complexa (estado parado seguido de movimentos mastigatórios e fora de controle - lobo psicomotor e temporal).
- estado de mal epiléptico (ataques epilépticos prolongados e repetidos).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
A fenitoína é um medicamento que pode ser utilizado no tratamento da epilepsia (transtorno caracterizado por episódios recorrentes de alteração na função do cérebro devido à súbita descarga dos neurônios, excessiva e desordenada). O principal local de ação parece ser a região do cérebro que inibe a propagação das crises epilépticas.
Após o uso oral, a fenitoína atinge níveis terapêuticos em pelo menos 7 a 10 dias após o início do tratamento com doses recomendadas de 300 mg/dia.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Fenital® oral é contraindicado em pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoínas.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 “Quais males que este medicamento pode me causar).

Fenital® oral 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, pseudolinfoma, 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 antiepiléticas alternativas.

O uso de Fenital® é estritamente contraindicado em pacientes com histórico anterior de hipersensibilidade às hidantoínas (vide "Quando não devo usar este medicamento?"). 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) nesses mesmos pacientes.
Fenital® deve ser administrado com cautela em casos de função tireoidiana comprometida.
Fenital® 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 medicamentos que tratam a epilepsia não devem ter seu uso interrompido abruptamente devido ao possível aumento na frequência de crises, incluindo *status epilepticus* (quadro onde o paciente passa a ter crises convulsivas constantes). 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 (alergia ou intolerância), uma rápida substituição para uma terapia alternativa pode ser necessária. Neste caso, a terapia alternativa deve ser um medicamento antiepiléptico (que trata a epilepsia) não pertencente à classe das hidantoínas.
Converse com seu médico caso você tenha tido pressão baixa, insuficiência cardíaca (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo) ou infarto do miocárdio (lesão de parte do músculo cardíaco por falta de oxigênio).

Uma boa higiene dental deve ser enfatizada durante o tratamento com a 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 Fenital®. 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 na pele com risco para a vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) têm sido reportadas com o uso da fenitoína. Se os sinais ou sintomas da Síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica como por exemplo: *rash* (lesões avermelhadas) ou lesões de pele na forma de bolhas e que também podem acometer a mucosa com evolução progressiva e que podem determinar um quadro muito grave ao paciente, ou se houver suspeita de lúpus eritematoso) surgirem, o tratamento com a fenitoína deve ser interrompido. 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, Fenital® ou outra fenitoína estão contraindicados.
Converse com seu médico caso você apresente efeitos tóxicos no fígado com o uso deste medicamento e insuficiência hepática aguda (diminuição súbita da função do fígado). Estes incidentes foram associados com uma síndrome de

hipersensibilidade caracterizada por febre, erupções na pele e linfadenopatia (aparecimento de íngua), e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses de tratamento. Outras manifestações comuns incluem icterícia (cor amarelada da pele e olhos), hepatomegalia (aumento de volume do fígado), níveis elevados de transaminase sérica (um marcador da função das células do fígado), leucocitose (aumento transitório no número dos glóbulos brancos, que são as células de defesa do sangue) e eosinofilia (aumento do número de eosinófilos, células específicas dentro do grupo de células brancas presentes no sangue). A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda de fenitoína varia de recuperação imediata a óbito (morte). Nestes pacientes com hepatotoxicidade aguda, o tratamento com a fenitoína deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser administrado novamente. Complicações hematopoiéticas (alterações na quantidade e/ou qualidade das células do sangue) algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas como associadas à administração de fenitoína**.** Informe imediatamente seu médico se ocorrer trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), granuloma (lesão inflamatória) da medula óssea reversível, leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), granulocitopenia (diminuição na contagem de granulócitos – células específicas dentro do grupo de células brancas (basófilos, eosinófilos e neutrófilos), agranulocitose (ausência de granulócitos) e pancitopenia (diminuição global das células do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas) com ou sem supressão da medula óssea (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?").

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 (aumento na quantidade de células em um tecido ou órgão, sem formação de tumor) de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma (infiltração benigna das células linfoides), linfoma (doença neoplásica do tecido linfoide) e doença de Hodgkin (doença maligna caracterizada por aumento progressivo de linfonodos, baço, e geralmente tecido linfoide). Embora uma relação causa-efeito não tenha sido estabelecida, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade em diferenciar esta doença de outros tipos de doença de nódulo linfático.

O comprometimento dos nódulos linfáticos pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença do soro (reação alérgica que apresenta vários sintomas), como por exemplo, febre, *rash* (erupção cutânea) e comprometimento hepático (do fígado).

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 medicamentos antiepilépticos alternativos.

O fígado é o principal órgão de transformação da fenitoína; portanto converse com o seu médico caso você tenha insuficiência hepática, seja idoso, ou esteja gravemente doente, pois poderá apresentar 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 "Quando não devo usar este medicamento?"). Além disso, deve-se ter cautela ao utilizar medicamentos com estruturas

similares (ex. barbitúricos, succinimidas, oxazolidinedionas e outros componentes relacionados) nestes mesmos pacientes.

A fenitoína deve ser administrado com cautela em casos de discrasias sanguíneas (qualquer alteração envolvendo os elementos celulares do sangue, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), doença cardiovascular, diabetes mellitus, funções hepática, renal ou tireoidiana prejudicadas.

Considerando os relatos isolados associando a fenitoína à exacerbação da porfiria (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas), deve-se ter cautela quando a fenitoína for utilizada em pacientes com esta doença.

Relatou-se hiperglicemia (aumento na taxa de açúcar no sangue) 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 (amolecimento e enfraquecimento do osso) 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 (diminuição da taxa de açúcar no sangue) 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 (alterações do comportamento) ou encefalopatia (comprometimento da função do cérebro), 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 a fenitoína deve ser descontinuado.

Foram relatados comportamentos ou intenções suicidas em pacientes tratados com medicamentos antiepilépticos em várias indicações. 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. Informe ao médico caso surjam sinais de comportamento ou intenções suicidas.

Faça uma boa higiene dentária durante o tratamento com a fenitoína, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival (aumento não inflamatório das gengivas produzido por fatores outros que a irritação local) e suas complicações.

Níveis plasmáticos de fenitoína acima da faixa considerada terapêutica pode 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 Fenital® é indicada se as concentrações de Fenitoína forem excessivas; se os sintomas persistirem, o tratamento com Fenital® 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.

Fenital® deve ser administrado com cautela em casos de insuficiência hepática.

Os medicamentos antiepiléticos não devem ser interrompidos abruptamente devido a um possível aumento na frequência de crises, incluindo o status epilético. 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 antiepilético 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 amamentação
Diversos relatos sugerem que o uso de medicamentos antiepilépticos por mulheres epilépticas pode levar a efeitos teratogênicos (que causa malformação durante a gestação) em crianças nascidas destas mulheres. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e ao fenobarbital, que são os medicamentos para tratar a convulsão mais comumente indicada pelos médicos.
Relatos informais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os medicamentos 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 (malformação) congênitas (ao nascimento).

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 (que acometem todo o corpo), devido à alta possibilidade de antecipação do estado de mal epiléptico acompanhado de hipóxia (falta de oxigênio em um ou mais tecidos) e de risco de morte. 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. Por isso, recomenda-se um monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas como guia para um ajuste posológico adequado. Contudo, após o parto, o paciente deverá verificar com seu médico a posologia a ser administrada.

Há um potencial risco de carcinogenicidade (câncer) após a exposição in útero à fenitoína. Caso de neoplasia (câncer) 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 registro EURA P (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 Fenital® e por 14 dias após a interrupção do tratamento com Fenital®.

Se uma mulher planeja a gravidez, devem ser feitos todos os esforços para mudar 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 Fenital® para a mulher e seu feto, e se o tratamento com Fenital® 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 com 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 riscos com 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.

Converse com seu médico, caso tenha epilepsia e tenha suspeita de gravidez. O médico deverá aconselhar você 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 coagulação que dependem da vitamina K em recém-nascidos cujas mães usaram fenitoína durante a gravidez. Esta condição pode ser prevenida através do uso de vitamina K pela mãe antes do parto, e pelo recém-nascido após o parto.

Embora a fenitoína seja excretada no leite materno, há baixo risco aos recém-nascidos, desde que os níveis de fenitoína na mãe sejam mantidos dentro da faixa terapêutica (dose indicada para o tratamento).Informe o seu médico se você está amamentando.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação
A excreção de fenitoína no leite materno pode causar efeitos no lactente;
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Populações especiais
Pacientes idosos
Pacientes idosos podem requerer doses menores. Converse com o seu médico.
A depuração da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem exigir doses mais baixas.

Você não deve dirigir veículos ou operar máquinas até que sua susceptibilidade individual seja atingida, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.
O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

A doação de sangue é contraindicada durante o tratamento com fenitoína, devido ao dano que ele pode causar à pessoa que receber o sangue.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A fenitoína é extensivamente ligada às proteínas plasmáticas séricas e metabolizadas pelas enzimas hepáticas CYP2C9 CYP2C19 do citocromo P450 e enzimas. 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 à redução da exposição a contraceptivos, albendazol, mebemdazol, 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.

Ácido valpróico: quando coadministrado com a fenitoína, o ácido valpróico reduz a concentração plasmática total de fenitoína. Além disso, o ácido valpróico aumenta a forma livre da fenitoína com possíveis sintomas de superdose (o ácido valpróico desloca a fenitoína de seus sítios de ligação às proteínas plasmáticas e reduz seu catabolismo hepático (do fígado)). Os níveis de metabólitos do ácido valpróico podem ser aumentados no caso de uso concomitante com a fenitoína. Portanto, se você estiver sendo tratado com estes dois fármacos você deve ser cuidadosamente monitorado para sinais de hiperamonemia (excesso de amônia no organismo).

Azapropazona: a azapropazona aumenta o risco de toxicidade, uma vez que o uso concomitante aumenta a quantidade da fenitoína no sangue. Informe ao seu médico, caso você também faça uso do medicamento azapropazona. O uso da azapropazona deve ser evitada nos pacientes que recebem tratamento com a fenitoína.

Barbituratos: informe ao seu médico, caso você faça uso de barbiturato, visto que os pacientes tratados com fenitoína e um barbiturato devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação com fenitoína caso o barbiturato seja retirado. O fenobarbital pode reduzir a absorção oral da fenitoína.

Beclamida: casos individuais de leucopenia reversível foram associados com altas doses de beclamida (1,5 a 5 g por dia) usada junto com outros anticonvulsivantes (medicamentos que tratam a convulsão) como barbitúricos e fenitoína. Informe ao seu médico se está fazendo uso de beclamida.

Ciprofloxacino: quando coadministrado com a fenitoína, pode levar a uma diminuição da concentração dos níveis de fenitoína no sangue.

Cloranfenicol: informe ao seu médico, caso você faça uso do medicamento 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* (eliminação) 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 02 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: o uso em associação de delavirdina e fenitoína não é recomendado devido à redução da quantidade no sangue da delavirdina observados nesta situação, em decorrência da indução do metabolismo da delavirdina.

Diltiazem: quando coadministrado com a fenitoína este medicamento pode aumentar a concentração de fenitoína no sangue. Recomenda-se que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorada.

Dissulfiram: este fármaco inibe o metabolismo hepático (no fígado) da fenitoína. Caso você faça uso de dissulfiram e fenitoína, converse com seu médico, pois ele deverá monitorá-lo. 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. Portanto, informe ao seu médico, caso você faça uso destes medicamentos.

Fenilbutazona: 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.
Converse com seu médico, caso você faça uso de fenilbutazona e fenitoína, o médico irá monitorá-lo quanto a 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 frequência 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 (quantidade no sangue) da fenitoína.

Imatinibe: o uso concomitante de imatinibe e fenitoína reduz as concentrações plasmáticas do imatinibe devido à indução do seu metabolismo. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Irinotecano: o uso concomitante de irinotecano e fenitoína reduz a exposição ao irinotecano e ao seu metabólito ativo. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Isoniazida: informe ao seu médico, caso faça uso de isoniazida e fenitoína. Os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fenitoína.

Lidocaína: a lidocaína e a fenitoína pertencem à classe dos antiarrítmicos IB (medicamentos usados para arritmia - descompasso dos batimentos do coração). O uso concomitante pode resultar em depressão cardíaca aditiva. Além disso, existem evidências de que a fenitoína possa estimular o metabolismo no fígado 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. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Metotrexato: a administração concomitante de metotrexato e fenitoína reduz a eficácia da fenitoína devido à redução da sua absorção gástrica (no estômago). Além disso, há um aumento no risco de toxicidade do metotrexato. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Posaconazol: a coadministração com a fenitoína pode resultar 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. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Quetiapina: a coadministração de quetiapina e fenitoína reduz a eficácia da quetiapina. Pode ser necessário aumentar as doses de quetiapina para manter o controle dos sintomas psicóticos nos pacientes recebendo tratamento combinado. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Salicilatos: altas doses de salicilatos podem aumentar a concentração da fenitoína livre (ativa) no plasma. Entretanto, em geral não há necessidade de alteração da dose da fenitoína 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. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Sulfonamidas: podem aumentar os riscos de toxicidade da fenitoína. Pode ser necessária uma redução na dose de fenitoína durante tratamento concomitante. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Tacrolimo: 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. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Tipranavir: recomenda-se cautela quando a fenitoína for prescrita a pacientes que estejam recebendo tipranavir. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Voriconazol: a fenitoína, quando administrada concomitantemente com o voriconazol, induz o metabolismo do voriconazol 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 4 mg/kg para 5 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, ou de 200 mg para 400 mg por via oral a cada 12 horas (100 mg para 200 mg oral a cada 12 horas em pacientes com menos de 40 kg).
Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

Erva de São João: o uso em associação com a fenitoína reduz a eficácia da fenitoína. 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. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

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 fazem uso crônico do álcool devem ser rigorosamente observados quanto ao decréscimo dos efeitos anticonvulsivantes. É necessário um acompanhamento rotineiro da concentração plasmática da fenitoína.

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 a fenitoína não seja administrada concomitantemente com preparação nutricional enteral. Nestes pacientes, pode ser necessária a monitoração mais frequente dos níveis séricos de fenitoína.

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.
A fenitoína pode causar uma diminuição dos níveis séricos de T4. Também pode produzir valores abaixo do normal para testes de metirapona ou dexametasona. A fenitoína pode causar aumento dos níveis séricos de glicose, fosfatase alcalina e gama glutamil transpeptidase.
Deve-se ter cautela quando métodos imunoanalíticos são usados para medir as concentrações plasmáticas de fenitoína

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Fenital® oral comprimido deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de 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 do medicamento
Comprimido branco a levemente amarelado, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Pacientes recebendo fenitoína devem ser alertados da importância de respeitarem estritamente o regime de dose prescrito e informarem aos seus médicos sobre qualquer condição clínica que o impossibilite de tomar o medicamento por via oral como prescrito (por ex. cirurgias).

Você deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

POSOLOGIA
Com o esquema posológico, por via oral, os níveis de eficácia se estabelecem em média após uma semana.
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. As doses orais devem ser tomadas preferencialmente durante ou após as refeições. A interrupção do tratamento deve ser feita de forma gradual. (vide "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Uso adulto:
- Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 100 mg três vezes ao dia. Dose usual de manutenção de 300 a 400 mg/dia (dose máxima de 600 mg/dia).

- Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 100 mg três vezes ao dia, dose de manutenção usual de 300 – 400 mg/dia (dose máxima de 600 mg/dia).

- Estado de mal epiléptico: dose de ataque de 10 – 15 mg/kg IV (não exceder 50 mg/min), seguido por dose de manutenção de 100 mg 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 (300 mg/dia).

- Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 5 mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300 mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8 mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).

- Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 5 mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300 mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8 mg/kg/dia; Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).

Populações especiais
- Pacientes idosos: inicialmente 3 mg/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.

A eliminação da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.

- Hipoalbuminemia: pacientes hipoalbuminêmicos (estado, cujo nível de albumina sérica está abaixo do normal) 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 (redução da função do fígado); a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.

- 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 (redução da função dos rins): 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.

Não há estudos dos efeitos da fenitoína administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia.
Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Sistema hematopoiético (sangue): complicações hematopoiéticas (das células do sangue), algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas em associação com o uso da fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Embora tenham ocorrido macrocitose (aumento na quantidade de macrócitos no sangue) e anemia megaloblástica (com aumento na quantidade de megaloblastos), estas condições respondem geralmente à terapia com ácido fólico.

Foram relatados casos de linfadenopatia incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigna, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin.

Sistema Imunológico: síndrome de hipersensibilidade (no qual se pode incluir, mas não se limitar aos sintomas tais como artralgia (dor nas articulações), eosinofilia, febre, disfunção hepática, linfadenopatia ou rash), lúpus eritematoso sistêmico (doença multissistêmica autoimune), anormalidades de imunoglobulinas (proteínas que atuam na proteção do organismo).

Distúrbios cognitivos: tais como comprometimento de memória, amnésia, distúrbios de atenção e afasia (perturbação da formulação e compreensão da linguagem).

Sistema Cardiovascular: parada cardíaca e periarterite nodosa (inflamação que leva à morte celular e ocorre principalmente nas artérias onde podem ocorrer dilatação e rompimentos das mesmas) foram relatadas com o tratamento oral de fenitoína.

Sistema gastrintestinal: náusea (enjoo), vômitos, constipação (prisão de ventre), hepatite tóxica (inflamação do fígado) e dano hepático (do fígado) e hiperplasia gengival (aumento do número de células da gengiva).

Distúrbios hepatobiliares: hepatite tóxica e danos no fígado.

Sistema tegumentar (pele e tecido subcutâneo): 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 (manifestação com bolhas na pele), esfoliativa (alteração da pele acompanhada de descamação) ou purpúrica (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas roxas), lúpus eritematoso (doença multissistêmica autoimune), Síndrome de Stevens-Jonhson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave com erupção generalizada na pele, bolhas rasas extensas e áreas de necrose) (vide **O que devo saber antes de usar este medicamento?**) e DRESS (Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos, também conhecida como síndrome da hipersensibilidade induzida por droga). (vide **O que devo saber antes de usar este medicamento?**).

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 (movimento não controlado, rápido e repetitivo do globo ocular), ataxia (falta de coordenação dos movimentos e equilíbrio), dificuldade na fala, redução na coordenação e confusão mental. Foram também observadas vertigem (tontura), insônia (dificuldade para dormir), nervosismo transitório, contração da musculatura e cefaleia (dor de cabeça). Foram também relatados raros casos de discinesia

(movimentos sem controle e anormais do corpo) induzida por fenitoína, incluindo coreia (movimentos de convulsão), distonia (contrações sem controle dos músculos), tremor e asterixe (movimentos anormais que afetam principalmente as extremidades, tronco ou mandíbula), similares aqueles induzidos pela fenotiazina e outros fármacos neurolépticos.

Polineuropatia periférica (doença dos nervos periféricos múltiplos simultaneamente) predominantemente sensorial foi observada nos pacientes recebendo tratamento a longo prazo com a fenitoína.

Sistema do tecido conjuntivo e musculoesquelético: acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricose (crescimento excessivo de pelo em locais inadequados, como nas extremidades, cabeça e costas) e doença de Peyronie (caracterizada por endurecimento do pênis que pode causar uma deformidade dolorosa).
Osteopenia (fraqueza dos ossos, mas não tão intensa quanto a osteoporose), osteoporose (doença caracterizada por fragilidade dos ossos), fraturas e diminuição da densidade mineral óssea, em pacientes em tratamento de longo prazo com a fenitoína.

Os eventos adversos clínicos mais comumente observados com o uso de fenitoína em estudos clínicos foram: nistagmo (movimento involuntários dos olhos), vertigem (tontura), prurido (coceira), parestesia (sensações como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele), cefaleia, sonolência e ataxia (falta de coordenação dos movimentos). Com duas exceções, estes eventos são comumente associados à administração intravenosa ou intramuscular da fenitoína.

Eventos adversos ou alterações clínicas laboratoriais concomitantes sugerindo processo alérgico não foram observados.

Informe ao seu médico, cirurgião dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.
Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e Sintomas

A dose letal em pacientes pediátricos, ainda não é conhecida.
A dose letal em adultos é estimada em 2 a 5 g. Os sintomas iniciais são: nistagmo, ataxia e disartria (dificuldade de articular as palavras). Outros sinais são: tremor, hiperreflexia (síndrome associada com danos à medula espinal), letargia (estado geral de lentidão, desatenção ou desinteresse), fala arrastada, náuseas, vômitos. O paciente pode tornar-se comatoso (em estado de coma) e hipotensivo (pressão baixa). 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. Diversas manifestações clínicas podem acontecer dependendo das concentrações de fenitoína no sangue. Entre elas temos o nistagmo, a ataxia, a disartria (dificuldade em falar) e letargia (lentidão). Caso qualquer manifestação dessas apareça, o médico deve ser comunicado.

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, deverão 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, respiratória e cardiovascular.

Finalmente, pode-se considerar o uso da hemodiálise uma vez que a fenitoína não é completamente ligada às proteínas plasmáticas (do sangue).
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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS N.º 1.0298.0453
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira
SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/12/2025.



R_0453_01-1