BULA

Epelin®

(fenitoína / fenitoína sódica)

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Epelin®

Nome genérico: fenitoína (Epelin® suspensão oral) / fenitoína sódica (Epelin® cápsulas)

Formas farmacêuticas e apresentações:

Cápsulas: embalagem contendo 30 cápsulas.

Suspensão Oral: frascos contendo 120 mL + copo medida.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

Composição:

Cada cápsula de Epelin® contém 100 mg de fenitoína sódica.

Excipientes: açúcar com 3% de amido, lactose hidratada, estearato de magnésio e talco.

Cada 5 mL (1/2 copo-medida) de Epelin® suspensão oral contém 100 mg de fenitoína.

Excipientes: sacarose, benzoato de sódio, carboximetilcelulose sódica, silicato de alumínio e magnésio coloidal, glicerol, polissorbato 40, vanilina, aroma artificial de banana, óleo essencial de laranja, álcool etílico, ácido cítrico hidratado, corante amarelo FDC nº 6 e água purificada.

PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Epelin® (fenitoína) é indicado para o controle de crises do tipo tônico-clônicas generalizadas (grande mal) e de crises parciais complexas (psicomotoras e do lobo temporal) e prevenção e tratamento de crises epilépticas que ocorrem durante ou após uma neurocirurgia.

Epelin® também é utilizado no tratamento da enxaqueca, neuralgia trigemial e algumas psicoses. Também é utilizado no tratamento de arritmias cardíacas, intoxicação por digitálicos e tratamento pós-infarto do miocárdio.

Epelin® cápsulas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), protegido da luz e umidade. Epelin® suspensão oral deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), protegido da luz. Não congelar.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

Mulheres em tratamento com Epelin® não devem amamentar, uma vez que esse fármaco aparentemente é secretado em baixas concentrações no leite materno.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico, pois pode provocar crises epilépticas.

Informe ao seu médico sobre qualquer condição clínica que o impossibilite de tomar o medicamento por via oral conforme prescrito, por exemplo, em caso de cirurgia.

Se ocorrer alguma reação desagradável durante o tratamento com Epelin®, tais como fala empastada, coordenação reduzida, confusão mental, tontura, insônia, nervosismo transitório, dor de cabeça, tremor, abalos motores, parestesia (formigamento), sonolência, complicações hematopoiéticas, alteração do paladar, náuseas, vômitos, constipação, manifestações dermatológicas, acentuação das características faciais, aumento dos lábios, entre outras (vide "Reações Adversas"), suspenda seu uso imediatamente e informe ao seu médico.

Informe ao seu médico caso ocorram erupções cutâneas.
Procurar orientação médica antes de utilizar outros fármacos ou bebidas alcoólicas.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja utilizando, antes do início, ou durante o tratamento.

Epelin® não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade à fenitoína ou a outras hidantoínas ou a qualquer componente da fórmula.

Deve ser mantida uma boa higiene dentária durante o tratamento com Epelin®, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival e suas complicações (vide "Advertências e Precauções").

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A fenitoína é um fármaco anticonvulsivante que pode ser útil no tratamento da epilepsia. O principal sítio de ação parece ser o córtex motor, onde a dispersão da atividade epiléptica é inibida. Possivelmente por promover o efluxo do sódio dos neurônios, a fenitoína tende a estabilizar o limiar contra a hiperexcitabilidade causada por estímulo excessivo ou por alterações ambientais capazes de reduzir o gradiente de sódio da membrana. Isso inclui a redução da potencialização pós-tetânica nas sinapses. A perda de potencialização pós-tetânica previne que o foco epiléptico cortical acione áreas corticais adjacentes. A fenitoína reduz a atividade máxima dos centros do tronco cerebral responsáveis pela fase tônica das crises tônico-clônicas (grande mal).

Propriedades Farmacocinéticas

A fenitoína é um ácido fraco e tem hidrossolubilidade limitada, mesmo no intestino. O composto sofre uma absorção lenta e um pouco variável após a administração oral. Após absorção completa, é rapidamente distribuída para os tecidos.

A meia-vida plasmática da fenitoína no homem é, em média, de 22 horas, com uma variação de 7 a 42 horas. Níveis terapêuticos estáveis são alcançados em pelo menos 7 a 10 dias após o início do tratamento com as doses recomendadas de 300 mg/dia.

Tanto para Epelin® cápsulas (fenitoína sódica) como para Epelin® suspensão oral (fenitoína), os níveis de pico sérico ocorrem entre 1,5 a 3 horas após a administração. A fenitoína apresenta um volume de distribuição aparente de 0,6 L/kg e se liga extensivamente a proteínas do plasma (90%), principalmente à albumina. Os níveis de fenitoína livre podem estar alterados em pacientes que possuem características com relação à ligação às proteínas diferentes do normal. A fenitoína é distribuída no líquido cerebroespinhal, saliva, sêmen, fluidos gastrintestinais, bile e leite materno. A concentração de fenitoína no líquido cerebrospinhal, cérebro e saliva se aproxima do nível de fenitoína livre no plasma.

A fenitoína sofre biotransformação no fígado por metabolismo oxidativo. A principal reação envolve 4-hidroxilação, que constitui 80% de todos os metabólitos. O CYP 2C9 tem a função principal no metabolismo da fenitoína (90% de *clearance* intrínseco final), enquanto o CYP

2C19 tem um menor envolvimento neste processo (10% no *clearance* intrínseco final). Esta contribuição relativa de CYP 2C19 para o metabolismo de fenitoína pode, entretanto, aumentar no caso de uma maior concentração de fenitoína.

Devido aos sistemas de citocromos envolvidos na hidroxilação da fenitoína no fígado serem saturáveis à alta concentração sérica, um pequeno incremento na dose de fenitoína pode aumentar a meia-vida e produzir aumentos bastante substanciais nos níveis séricos quando estes estão iguais ou acima da faixa terapêutica máxima. O nível no estado de equilíbrio pode ser aumentado desproporcionalmente com o resultado de intoxicação proveniente de um aumento de dose de 10% ou mais. O *clearance* de fenitoína foi prejudicado pelos inibidores do CYP 2C9 tais como fenilbutazona e sulfafenazol. Pacientes que receberam inibidores do CYP 2C19, tal como a ticlopidina, apresentaram *clearance* prejudicado.

A maior parte do fármaco é excretada na bile sob forma de metabólitos inativos, que são reabsorvidos do trato intestinal e eliminados na urina parcialmente por filtração glomerular e, principalmente, via secreção tubular. Menos que 5% da fenitoína é excretada na forma inalterada.

Na maioria dos pacientes mantidos à dose constante, os níveis séricos estáveis de fenitoína foram alcançados. Pode haver grande variabilidade nos níveis séricos de fenitoína a doses equivalentes entre os pacientes. Pacientes com níveis séricos baixos incomuns, podem não estar se adequando ao tratamento ou serem hipermetabolizadores de fenitoína. Níveis elevados incomuns resultam de disfunção hepática, deficiência enzimática congênita ou interações medicamentosas que resultam em interferências metabólicas. Os pacientes com grandes variações nos níveis séricos de fenitoína, apesar da dosagem padrão, apresentam um problema clínico sério. Nestes pacientes, a determinação dos níveis séricos pode ser particularmente benéfica. Quando a determinação dos níveis séricos for necessária, esta deve ser obtida pelo menos 7 a 10 dias após o início do tratamento, ou na alteração da dose, ou na adição ou retirada de outro fármaco do esquema. Desta forma, o estado de equilíbrio já terá se estabelecido. Os níveis mínimos obtidos imediatamente antes da próxima dose administrada ao paciente fornecem informações sobre a variação do nível sérico clinicamente efetivo e confirmam a permanência do paciente ao tratamento. Níveis máximos do fármaco, obtidos no momento esperado de concentração máxima, indicam um limiar individual para o aparecimento de reações adversas relacionadas à dose.

INDICAÇÕES

Epelin® (fenitoína) é indicado para o controle de crises do tipo tônico-clônicas generalizadas (grande mal), de crises parciais complexas (psicomotoras e do lobo temporal) e prevenção e tratamento de crises epilépticas durante ou após uma neurocirurgia. Epelin® também é utilizado no tratamento de enxaqueca, neuralgia trigemial e algumas psicoses. Também é utilizado no tratamento de arritmias cardíacas, intoxicação por digitálicos e tratamento pós-infarto do miocárdio.

CONTRA-INDICAÇÕES

Epelin® (fenitoína) é contra-indicado a pacientes hipersensíveis à fenitoína ou a outras hidantoínas ou a qualquer componente da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Epelin® (fenitoína) não é eficaz para crises de ausência (pequeno mal). Se ocorrerem concomitantemente crises tônico-clônicas (grande mal) e crise de ausência (pequeno mal), é necessário tratamento com fármacos associados.

Epelin® não é indicado para crises devido a hipoglicemia ou outras causas metabólicas. Um procedimento diagnóstico apropriado deve ser realizado conforme indicado.

Epelin® não deve ser descontinuado abruptamente devido à possibilidade de aumento na freqüência de crises, incluindo estado epiléptico. Quando, pelo julgamento do médico, for necessário a redução da dose, descontinuação ou substituição por um anticonvulsivante alternativo, isto deve ser feito gradualmente. Entretanto, no caso de um evento alérgico ou reação de hipersensibilidade, uma substituição rápida por uma terapia alternativa pode ser necessária. Neste caso, a terapia alternativa deve ser um anticonvulsivante que não pertença ao grupo químico das hidantoínas.

Uma pequena porcentagem de indivíduos que foram tratados com fenitoína demonstrou ter metabolização lenta do fármaco. O metabolismo lento pode ser devido à disponibilidade limitada de enzimas e falta de indução. Isto parece ser geneticamente determinado.

A ingestão aguda de álcool pode levar a um aumento nos níveis séricos de fenitoína, enquanto que o uso crônico de álcool pode diminuir os níveis séricos.

Efeitos no Sistema Nervoso Central

Níveis séricos de fenitoína mantidos acima da concentração ótima podem produzir estados de confusão mental referidos como "delírio", "psicose" ou "encefalopatia" ou raramente disfunção cerebelar irreversível. Assim, ao primeiro sinal de toxicidade aguda, são recomendadas determinações dos níveis séricos do fármaco. É indicada a redução da dose de Epelin® se os níveis séricos estiverem excessivos. Se os sintomas persistirem, recomenda-se a interrupção do tratamento com Epelin®.

Efeitos Hematopoiéticos

Há diversos relatos sugerindo uma relação entre a fenitoína e o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia benigna do linfonodo, pseudolinfoma, linfoma e doença de *Hodgkin*. Embora não tenha sido estabelecida uma relação entre causa e efeito, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade de diferenciar essa patologia de outros tipos de patologia dos linfonodos. O envolvimento do linfonodo pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença do soro; por exemplo, febre, erupção cutânea e comprometimento hepático. Em todos os casos de linfadenopatia, deve-se acompanhar o paciente por um período prolongado e todo o esforço deve ser feito para controlar o quadro de crises utilizando fármacos anticonvulsivantes alternativos.

Embora macrocitose e anemia megaloblástica tenham ocorrido, essas condições geralmente respondem ao tratamento com ácido fólico. Se o ácido fólico for adicionado ao tratamento com Epelin®, pode ocorrer uma redução no controle das crises.

Efeitos Hepáticos e Imunológicos

O fígado é o principal local de biotransformação da fenitoína. Os pacientes com função hepática prejudicada, pacientes idosos ou aqueles que estão gravemente doentes podem apresentar sinais precoces de toxicidade.

Foram relatadas hepatite tóxica e lesão hepática e síndrome de hipersensibilidade que podem, em raros casos, ser fatais.

Foram relatados casos de hepatotoxicidade aguda com o uso de fenitoína, incluindo casos pouco freqüentes de insuficiência hepática aguda. Estes incidentes foram associados com síndrome de hipersensibilidade caracterizada por febre, erupção cutânea e linfadenopatia e geralmente ocorrem nos dois primeiros meses de tratamento. Outras manifestações comuns incluem artralgia, *rash*, icterícia, hepatomegalia, níveis de transaminase sérica elevados, leucocitose e eosinofilia. A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda por fenitoína varia de uma recuperação imediata a resultados fatais. Nos pacientes com hepatotoxicidade aguda, Epelin® deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser readministrado.

Alguns relatos de casos individuais sugeriram que pode haver um aumento, mesmo que raro, na incidência de reações de hipersensibilidade em pacientes da raça negra, incluindo *rash* cutâneo e hepatotoxicidade.

Efeitos Tegumentares

O tratamento com Epelin® deve ser descontinuado se ocorrer erupção cutânea. Se a erupção cutânea for esfoliativa, purpúrica ou bolhosa ou se existe suspeita de lupus eritematoso, síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica, o uso de Epelin® não deve ser retomado e um tratamento alternativo deve ser considerado.

Se a erupção cutânea for de um tipo mais leve (semelhante a sarampo ou escarlatiniforme), o tratamento pode ser retomado após a regressão completa da erupção cutânea. Se a erupção cutânea recorrer após a reinstituição do tratamento, o uso adicional de Epelin® é contra-indicado.

Relatos na literatura sugerem que a combinação de fenitoína, irradiação craniana e a redução gradual dos corticosteróides pode estar associada ao desenvolvimento de eritema multiforme, e/ou síndrome de *Stevens-Johnson*, e/ou necrólise epidérmica tóxica.

Efeitos Metabólicos

Considerando os relatos isolados associando a fenitoína com exacerbação da porfiria, recomenda-se cautela na utilização de Epelin® em portadores desta patologia.

Foi relatada hiperglicemia resultante de efeitos inibitórios do fármaco na liberação de insulina.

Epelin® também pode aumentar os níveis séricos de glicose em pacientes diabéticos.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Efeitos Músculo-esqueléticos

Ocorrência de osteomalacia foi associada ao tratamento com Epelin®, devido à interferência da fenitoína no metabolismo da vitamina D.

Informações ao Paciente

Uma boa higiene dentária deve ser enfatizada durante o tratamento com Epelin ®, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival e suas complicações.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Uso durante a Gravidez

Diversos relatos sugerem uma associação entre o uso de fármacos anticonvulsivantes por mulheres epilépticas e uma incidência maior de anomalias congênitas nas crianças nascidas destas mulheres. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e ao fenobarbital, mas estes também são os fármacos anticonvulsivantes mais comumente prescritos. Relatos informais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os fármacos anticonvulsivantes conhecidos.

Os relatos sugerindo uma incidência maior de anomalias congênitas em filhos de mulheres epilépticas tratadas com fármacos, não podem ser considerados adequados para provar uma relação definitiva entre causa e efeito. Existem problemas metodológicos intrínsecos na obtenção de dados adequados relacionados à teratogenicidade do fármaco em humanos. Os fatores genéticos ou a própria epilepsia podem ser mais importantes que a farmacoterapia na causa de anomalias congênitas. A grande maioria das gestantes sob medicação anticonvulsivante tem bebês normais. É importante observar que fármacos anticonvulsivantes não devem ser descontinuados em pacientes cujo fármaco é administrado para prevenir grandes crises devido à grande possibilidade de precipitar estado de mal epiléptico, acompanhado de hipóxia e risco de vida. Em casos individuais em que a gravidade e freqüência das crises forem tais que a remoção da medicação não represente um risco sério à paciente, a descontinuação do fármaco pode ser considerada antes e durante a gravidez, embora não se tenha certeza que até mesmo pequenas crises não representem algum risco para o desenvolvimento do embrião ou feto. O médico deverá avaliar estas considerações no tratamento e no aconselhamento das mulheres epilépticas com potencial para engravidar.

Além dos relatos de aumento de incidência de malformações congênitas, tais como lábio leporino/fenda palatina e malformações cardíacas nas crianças cujas mães recebem fenitoína e outros fármacos anticonvulsivantes, há relatos de uma síndrome da hidantoína fetal. Esta síndrome consiste em deficiência do crescimento pré-natal, microcefalia e deficiência mental em crianças cujas mães receberam fenitoína, barbitúricos, álcool ou trimetadiona. No entanto, estas características são todas inter-relacionadas e são freqüentemente associadas a retardo do crescimento intra-uterino por outras causas.

Foram relatados casos isolados de malignidade, incluindo neuroblastoma, em crianças cujas mães receberam fenitoína durante a gravidez.

Um aumento na freqüência das crises durante a gravidez ocorre em uma alta proporção de pacientes, devido à absorção ou ao metabolismo de fenitoína alterados. A quantificação periódica dos níveis séricos de fenitoína é importante como orientação para um ajuste apropriado da dose no controle de uma paciente epiléptica gestante. No entanto, será provavelmente indicada a restauração pós-parto da dose original.

Foram relatadas irregularidades de coagulação neonatal nas primeiras 24 horas em bebês de mães epilépticas recebendo fenobarbital e/ou fenitoína. A vitamina K demonstrou prevenir ou corrigir estas irregularidades e recomendou-se sua administração às mães, antes do parto e aos neonatos após o nascimento.

Uso durante a Lactação

Recomenda-se que mulheres em tratamento com Epelin® não amamentem, uma vez que o fármaco aparentemente é secretado no leite materno, em baixas concentrações. A concentração de fenitoína no leite materno é de aproximadamente 1/3 da concentração plasmática correspondente.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem muitos fármacos que podem elevar ou reduzir os níveis séricos de fenitoína ou os quais a fenitoína pode afetar. As determinações de concentrações séricas de fenitoína são especialmente úteis quando suspeita-se de possíveis interações medicamentosas. As interações medicamentosas que ocorrem mais comumente estão nas tabelas seguintes:

Fármacos que podem aumentar os níveis séricos de fenitoína

Vários fármacos podem aumentar os níveis séricos de fenitoína pela diminuição do nível de metabolismo pelo sistema hepático CYP450 2C9 e 2C19 (ex. dicumarol, dissulfiram, omeprazol, ticlopidina), por competirem pelos sítios de ligação às proteínas (ex. salicilatos, sulfisoxazol, tolbutamida), ou por uma combinação de ambos os processos (ex. fenilbutazona, valproato de sódio).

A Tabela 1 resume as classes terapêuticas dos fármacos que podem aumentar potencialmente os níveis séricos de fenitoína.

TABELA 1	
Classe Terapêutica	**Fármacos em cada Classe (exemplo)**
álcool (ingestão aguda)	---
analgésicos / antiinflamatórios	azapropazona, fenilbutazona, salicilatos
anestésicos	halotano
antibacterianos	cloranfenicol, eritromicina, isoniazida, sulfonamidas
anticonvulsivantes	felbamato, succinamidas
antifúngicos	anfotericina B, fluconazol, cetoconazol, miconazol, itraconazol
psicotrópicos / benzodiazepínicos	clordiazepóxido, diazepam, dissulfiram, metilfenidrato, trazodona, viloxazina
bloqueadores do canal de cálcio / agentes cardiovasculares	amiodarona, dicumarol, diltiazem, nifedipino, ticlopidina
antagonistas-H_2	cimetidina
hormônios	estrógenos
hipoglicemiantes orais	tolbutamida
inibidores da bomba de prótons	omeprazol
inibidores da recaptação de serotonina	fluoxetina fluvoxamina, sertralina

Fármacos que podem diminuir os níveis séricos de fenitoína

A Tabela 2 resume as classes terapêuticas dos fármacos que podem diminuir potencialmente os níveis plasmáticos de fenitoína:

TABELA 2	
Classe Terapêutica	**Fármacos em Cada Classe (exemplo)**
álcool (ingestão crônica)	---
antibacterianos	rifampicina, ciprofloxacino
anticonvulsivantes	vigabatrina
antiulcerosos	sucralfato
broncodilatadores	teofilina
agentes cardiovasculares	reserpina
hiperglicemiantes orais	diazóxido

O cloridrato de molindona contém íons cálcio, que interferem com a absorção de Epelin®. A ingestão da fenitoína e preparações com cálcio, incluindo as preparações antiácidas contendo cálcio, devem ser intercaladas para prevenir problemas de absorção.

Fármacos que podem aumentar ou reduzir os níveis séricos de fenitoína

A Tabela 3 resume as classes terapêuticas que podem aumentar ou diminiur os níveis séricos de fenitoína:

TABELA 3	
Classe Terapêutica	**Fármacos em cada Classe (exemplo)**
anticonvulsivantes	carbamazepina, fenobarbital, valproato de sódio, ácido valpróico
antineoplásicos	teniposídeo
psicotrópicos	clordiazepóxido, diazepam

Similarmente, o efeito da fenitoína sobre os níveis séricos de carbamazepina, fenobarbital, ácido valpróico e valproato de sódio é imprevisível.

Fármacos que podem ter os níveis sangüíneos e/ou efeitos alterados pela fenitoína

A tabela 4 resume as classes terapêuticas de fármacos que podem ter os níveis sangüíneos e/ou efeitos alterados pela fenitoína:

TABELA 4	
Classes Terapêutica	**Fármacos em cada Classe (exemplo)**
antibacterianos	doxiciclina, praziquantel, rifampina, tetraciclina
anticonvulsivantes	lamotrigina
antifúngicos	azólicos
antineoplásicos	teniposídeo
broncodilatadores	teofilina
bloqueadores do canal de cálcio/agentes cardiovasculares	digitoxina, nicardipino, nimodipino, quinidina, verapamil
corticosteróides	---
anticoagulantes cumarínicos	---
ciclosporina	---
diuréticos	furosemida
hormônios	estrógenos, contraceptivos orais
hiperglicemiantes	diazóxido
bloqueadores neuromusculares	alcurônio, pancurônio, vecurônio
analgésicos opióides	metadona
hipoglicemiantes orais	clorpropamida, gliburida, tolbutamida
psicotrópicos/ antidepressivos	clozapina, paroxetina, sertralina
vitamina D	---

Embora não se trate de uma interação propriamente dita, os antidepressivos tricíclicos podem precipitar crises em pacientes susceptíveis e a dose de Epelin® pode necessitar de ajuste.

Interações entre Preparações Nutricionais/Alimentação Enteral e o Fármaco

Relatos da literatura sugerem que pacientes que receberam preparações nutricionais enteral e/ou suplementos nutricionais relacionados, têm níveis plasmáticos de fenitoína menores que os esperados. Portanto, sugere-se que Epelin® não seja administrado concomitantemente com preparação nutricional enteral.

Nestes pacientes, pode ser necessária a monitoração mais freqüente dos níveis séricos de fenitoína.

Interações com Testes Laboratoriais

A fenitoína pode causar diminuição dos níveis séricos de iodo ligado à proteína. 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. A fenitoína pode afetar as taxas de metabolismo do cálcio sangüíneo e glicose sangüínea.

REAÇÕES ADVERSAS

Geral: reação anafilactóide e anafilaxia.

Sistema Nervoso Central: as manifestações mais comuns observadas com o tratamento com Epelin® (fenitoína) são referentes ao SNC e geralmente estão relacionadas à dose. Estas incluem: nistagmo, ataxia, fala empastada, coordenação reduzida e confusão mental (vide "Advertências e Precauções – Efeitos no Sistema Nervoso Central").

Também foram observados tontura, insônia, nervosismo transitório, abalos motores, cefaléia, parestesia e sonolência.

Também houve relatos raros de discinesia induzida pela fenitoína, incluindo coréia, distonia, tremor e asterixe, similar àqueles induzidos pela fenotiazina e outros fármacos neurolépticos.

Foi observada uma polineuropatia periférica predominantemente sensitiva em pacientes recebendo tratamento com Epelin® em longo prazo.

Tecido Conjuntivo: acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricose e doença de Peyronie.

Sistema Gastrintestinal: náuseas, vômitos, constipação, hepatite tóxica e lesão hepática (vide "Advertências e Precauções - Efeitos Hepáticos/Imunológicos").

Sistema Hematopoiético: complicações hematopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas em associação à administração de Epelin®. Estas incluíram trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Também ocorreu anemia macrocítica e megaloblástica Foram relatadas linfadenopatias, incluindo hiperplasia benigna do linfonodo, pseudolinfoma, linfoma e doença de *Hodgkin* (vide "Advertências e Precauções – Efeitos Hematopoiéticos").

Imunológico: síndrome de hipersensibilidade, lupus eritematoso sistêmico, periarterite nodosa e anormalidades imunoglobulínicas (vide "Advertências e Precauções – Efeitos Hepáticos e Imunológicos").

Sistema Tegumentar: manifestações dermatológicas, às vezes acompanhadas de febre, incluíram erupções cutâneas escarlatiniformes ou morbiliformes. A erupção cutânea morbiliforme (semelhante ao sarampo) é a mais comum; outros tipos de dermatite são observadas mais raramente. Outras formas mais sérias que podem ser fatais incluíram dermatites bolhosa, esfoliativa ou purpúrica, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (vide "Advertências e Precauções – Efeitos Tegumentares").

Sentidos Especiais: alteração do paladar.

POSOLOGIA

APENAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL.

Geral

As cápsulas de Epelin® (fenitoína) são formuladas com o sal sódico da fenitoína. A forma de ácido livre da fenitoína é usada em Epelin® suspensão.

Devido a um aumento de aproximadamente 8% no conteúdo de fármaco com a forma de ácido livre em relação ao sal sódico, ajustes de dose e monitoração dos níveis séricos podem ser necessários quando se alterar o tratamento de suspensão oral (fenitoína em forma de ácido livre) para cápsula (fenitoína em forma de sal sódico) e vice-versa.

A dose deve ser individualizada para obter benefício máximo. Em alguns casos, as determinações do nível sérico do fármaco podem ser necessárias para os ajustes da dose ótima.

O controle ótimo sem sinais clínicos de toxicidade ocorre com maior freqüência dentro dos níveis séricos entre 10 e 20 mcg/mL, embora alguns casos leves de crise tônico-clônica (grande mal) possam ser controlados com níveis séricos mais baixos de fenitoína.

Com a dose recomendada, pode ser necessário um intervalo de 7 a 10 dias para atingir níveis séricos estáveis de fenitoína e não se recomenda fazer alterações de dose (aumentar ou diminuir) em intervalos de tempo inferiores a este.

Posologia em Pacientes Adultos

Doses diárias divididas

CÁPSULAS

Pacientes que não receberam tratamento prévio podem iniciar com 300 mg de Epelin® por dia, para ser administrado em 3 doses igualmente divididas. Em seguida, a dose deverá ser ajustada de acordo com as necessidades individuais. A dose de manutenção satisfatória para a maioria dos adultos é de 300 mg a 400 mg diariamente, para ser administrado em 3 ou 4 doses respectivamente, igualmente divididas. Se necessário, pode ser realizado um aumento na dose para até 600 mg diariamente, em 3 doses igualmente divididas.

SUSPENSÃO ORAL

AGITE BEM ANTES DE USAR

Pacientes que não receberam tratamento prévio podem iniciar com 100 mg da suspensão oral, 3 vezes ao dia. Em seguida, a dose deverá ser ajustada de acordo com as necessidades individuais. Se necessário, pode ser realizado um aumento na dose para até 500 mg diariamente.

Dose inicial de ataque não-emergencial

Uma dose de ataque de Epelin® pode ser utilizada para início não emergencial da terapia em adultos que necessitam de rápido estado de equilíbrio dos níveis séricos e quando não é desejável a administração intravenosa. Este esquema posológico deve ser reservado para pacientes de clínica ou de hospital, locais onde os níveis séricos de fenitoína podem ser

rigorosamente monitorados. Pacientes com história de disfunção renal ou hepática não devem receber esta dose inicial de ataque por via oral.

A dose de ataque recomendada é de 1 grama de Epelin®, dividida em 3 doses (400 mg, 300 mg, 300 mg) e administrada em intervalos de duas horas. A dose de manutenção normal é, então, instituída 24 horas após a dose inicial de ataque, com determinações freqüentes dos níveis séricos.

Posologia em Pacientes Pediátricos

Inicialmente, 5 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses igualmente divididas, com doses subseqüentes individualizadas de no máximo 300 mg/dia. A dose diária de manutenção recomendada é de 4 a 8 mg/kg. Crianças acima de 6 anos e adolescentes podem necessitar da dose mínima de adultos (300 mg/dia). Se a dose diária não puder ser dividida por igual, a dose maior deve ser administrada na hora de dormir.

Uso em Pacientes Idosos

Considerar a orientação posológica para adultos.

Pacientes idosos podem apresentar sinais precoces de toxicidade devido à biotransformação hepática da fenitoína (vide “Advertências e Precauções”).

SUPERDOSAGEM

A dose letal em pacientes pediátricos é desconhecida.

A dose letal em adultos está estimada em 2 a 5 gramas. Os sintomas iniciais são nistagmo, ataxia e disartria. Outros sinais são tremor, hiperreflexia, sonolência, tontura, letargia, fala empastada, visão embaçada, náuseas e vômitos. O paciente pode tornar-se comatoso e hipotenso. A morte é decorrente da depressão respiratória e circulatória.

Existem variações acentuadas entre os indivíduos em relação aos níveis séricos de fenitoína em que pode ocorrer toxicidade. O nistagmo na visão lateral geralmente ocorre com níveis de 20 mcg/mL, ataxia com 30 mcg/mL, disartria e letargia ocorrem quando a concentração sérica é superior a 40 mcg/mL, porém uma concentração de até 50 mcg/mL foi relatada como isenta de evidências de toxicidade. Foram ingeridas doses 25 vezes maiores que a dose terapêutica, produzindo uma concentração sérica superior a 100 mcg/mL, com recuperação completa.

Tratamento

O tratamento não é específico, pois não existe antídoto conhecido. A suficiência dos sistemas respiratório e circulatório devem ser cuidadosamente observadas e devem ser empregadas medidas de suporte apropriadas. A hemodiálise pode ser considerada, pois a fenitoína não está completamente ligada às proteínas plasmáticas. A transfusão total de sangue foi utilizada no tratamento de intoxicações graves em pacientes pediátricos.

Na superdosagem aguda, deve-se considerar a possibilidade da presença de outros depressores do SNC, incluindo o álcool.

PARTE IV

MS – 1.0216.0085

Farmacêutico Responsável: José Francisco Bomfim – CRF-SP n° 7009

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Epelin® cápsulas
Fabricado e embalado por:
Trillium Health Care Manufacturing Inc.
Ontário – Canadá

Epelin® suspensão oral
Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Distribuído por:
LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2.270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

SAC Linha Pfizer 0800-16-7575