

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fenitoína Hikma, 50 mg/ml, Solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada mililitro de solução contém 50 mg de fenitoína sódica, equivalente a 46 mg de fenitoína.

Uma ampola de 5 ml contém 250 mg de fenitoína sódica, equivalente a 230 mg de fenitoína.

Excipientes:

Etanol (394 mg)

Propilenoglicol (2072 mg)

Sódio (0,517 mg - 0,776 mg)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

Solução límpida e incolor com pH entre 11,5 – 12,1.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento do estado de mal epiléptico e convulsões em série.
- Profilaxia das convulsões que possam ocorrer durante ou após a neurocirurgia.

Nota:

A fenitoína não é eficaz na ausência do estado epiléptico ou na profilaxia e no tratamento das convulsões febris.

4.2 Posologia e modo de administração

Método de administração

A solução injectável é apenas para uso intravenoso uma vez que a absorção é retardada e não fiável após administração intramuscular. Fenitoína Hikma deve ser administrada lenta e directamente numa veia grande através de uma agulha de grande calibre ou através de um catéter intravenoso. A injeção subcutânea ou perivascular venosa or intra-arterial deve ser evitada, uma vez que a solução injectável de fenitoína, sendo alcalina pode provocar necrose dos tecidos. A solução injectável não deve ser misturada com outras soluções, uma vez que a fenitoína pode precipitar.

Antes de usar, deve verificar-se se as ampolas apresentam precipitação ou alteração de cor.

O medicamento não deve ser utilizado se a solução contida na ampola apresentar cor escura ou algum precipitado. Fenitoína Hikma é adequada para utilização enquanto a solução permanecer livre de precipitação e de cor escura. O precipitado pode formar-se se o produto for guardado num frigorífico ou congelador. Este precipitado dissolver-se-á se a ampola for deixada à temperatura ambiente. O produto estará então em condições de ser usado.

Só deve ser administrada uma solução límpida. Uma coloração ligeiramente amarelada não tem efeito na eficácia desta solução.

Apenas para administração única.

Uma vez aberta a ampola de Fenitoína Hikma, o seu conteúdo deve ser utilizado imediatamente.

Instruções de doseamento

O intervalo terapêutico da concentração plasmática encontra-se geralmente entre 10 e 20 mcg/ml de fenitoína; concentrações acima de 25 mcg/ml de fenitoína podem cair no intervalo de toxicidade.

Estado epiléptico e convulsões em série

É essencial a monitorização contínua do electrocardiograma, da pressão sanguínea e do estado neurológico, bem como a determinação regular das concentrações plasmáticas de fenitoína. Além disso, devem estar prontamente disponíveis os necessários meios de reanimação.

Adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade

A dose inicial é de 1 ampola de Fenitoína Hikma (equivalente a 230 mg de fenitoína), administrada a uma velocidade máxima de 0.5 ml/min (equivalente a 23 mg de fenitoína por minuto). Se as convulsões não pararem após 20 ou 30 minutos, a dose pode ser repetida.

Se as convulsões pararem, pode ser administrada a dose correspondente a uma ampola de Fenitoína Hikma (equivalente a 230 mg de fenitoína) a cada 1h30 a 6 horas, até uma dose diária máxima de 17 mg/kg de peso corporal (ou 6 ampolas – equivalente a 1380 mg de fenitoína), por forma a obter uma rápida saturação.

A dose diária máxima de 17 mg/kg de peso corporal, é equivalente a:

Peso corporal	Ampolas	Fenitoína
41 kg	3	690 mg
54 kg	4	920 mg
68 kg	5	1150 mg
81 kg	6	1380 mg

Crianças até 12 anos de idade

No primeiro dia a dose diária máxima é 30 mg/kg de peso corporal; no segundo dia, 20 mg/kg de peso corporal; no terceiro dia, 10 mg/kg peso corporal. A velocidade máxima de administração é de 1 mg/kg de peso corporal por minuto.

Dia 1

Uma dose diária máxima de 30 mg/kg de peso corporal, é equivalente a:

Peso corporal	Ampolas	Fenitoína
8 kg	1	230 mg
15 kg	2	460 mg

23 kg	3	690 mg
31 kg	4	920 mg
38 kg	5	1150 mg
46 kg	6	1380 mg

Dia 2

Uma dose diária máxima de 20 mg/kg de peso corporal, é equivalente a:

Peso corporal	Ampolas	Fenitoína
12 kg	1	230 mg
23 kg	2	460 mg
35 kg	3	690 mg
46 kg	4	920 mg

Dia 3

Uma dose diária máxima de 10 mg/kg de peso corporal, é equivalente a:

Peso corporal	Ampolas	Fenitoína
23 kg	1	230 mg
46 kg	2	460 mg

Profilaxia das convulsões

Adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade - 1 a 2 ampolas de Fenitoína Hikma (equivalente a 230 a 460 mg de fenitoína) diariamente a uma velocidade máxima de administração de 0.5 ml/min (equivalente a 23 mg de fenitoína por minuto).

Crianças com mais de 12 anos de idade - 5 a 6 mg/kg de peso corporal. A velocidade de administração é reduzida de acordo com o peso/idade da criança.

Uma dose diária máxima de 5 mg/kg de peso corporal, é equivalente a:

Peso corporal	Ampolas	Fenitoína
9 kg	1	46 mg
18 kg	2	92 mg
28 kg	3	138 mg
37 kg	4	184 mg
46 kg	5	230 mg

Uma dose diária máxima de 6 mg/kg de peso corporal, é equivalente a:

Peso corporal	Ampolas	Fenitoína
8 kg	1	46 mg
15 kg	2	92 mg
23 kg	3	138 mg
31 kg	4	184 mg
38 kg	5	230 mg
46 kg	6	276 mg

Duração da administração

A duração da administração depende da doença subjacente e da evolução do estado clínico. Se o medicamento for bem tolerado, pode ser usado indefinidamente.

Troca de preparações farmacêuticas

Devido ao intervalo terapêutico, relativamente estreito e à variada biodisponibilidade das numerosas preparações farmacêuticas, quando se troca de uma preparação contendo

fenitoína para outra, as concentrações plasmáticas têm de ser rigorosamente monitorizadas. Se a dose for a mesma, o estado estacionário (concentração plasmática constante) pode ser esperado dentro de 5 a 14 dias.

Após trocar para uma formulação oral, o tratamento deve ser monitorizado mensalmente durante os primeiros três meses, e depois a cada seis meses. Devem ainda ser monitorizadas, a concentração plasmática, a contagem sanguínea, as enzimas hepáticas (GOT, GTP, GT-gama), a fosfatase alcalina e adicionalmente, a função da tiróide, nas crianças.

Consequentemente, a dose (se possível) deve ser reduzida lentamente e a administração do novo medicamento antiepiléptico iniciada com uma dose baixa que será aumentada gradualmente. A descontinuação abrupta de Fenitoína Hikma pode aumentar a frequência das convulsões ou conduzir ao estado epiléptico.

Informação adicional para populações especiais

Doentes com compromisso renal/hepático

Não há referências ao ajustamento de dose para este grupo especial; no entanto, devem ser tomadas as devidas precauções em doentes com doença renal e hepática (ver secção 4.4). As funções renal e hepática diminuídas requerem uma monitorização cuidadosa.

Idosos (com mais de 65 anos)

Tal como para os adultos; no entanto, podem ocorrer complicações mais frequentes em doentes idosos.

Recém-nascidos

Estudos em recém-nascidos mostraram que a absorção de fenitoína não é fiável após administração oral. A fenitoína deve ser administrada lentamente por via intravenosa, a uma velocidade de 1-3 mg/kg/min numa dose de 15-20 mg/kg.

Esta posologia produz geralmente concentrações séricas de fenitoína dentro dos limites terapêuticos geralmente aceites de 10-20 mg/l.

Bebés e crianças:

Tal como para os adultos. As crianças tendem a metabolizar a fenitoína mais rapidamente que os adultos. Isto deve ser tido em consideração quando se determinam os regimes posológicos; consequentemente é particularmente benéfico monitorizar os níveis séricos, nestes casos.

4.3 Contra-indicações

Fenitoína Hikma não deve ser utilizada:

- se o doente tiver hipersensibilidade à fenitoína, a outras hidantoínas ou a algum dos excipientes
- se o doente já tiver danos graves nas células sanguíneas ou na medula óssea
- em caso de bloqueio AV de segundo e terceiro grau ou síndrome de Stokes-Adams devido aos seus efeitos sobre o automatismo ventricular
- se o doente sofrer de síndrome de doença sinusal, bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial
- nos primeiros três meses após enfarte miocárdico ou em casos de falência cardíaca (fracção de ejeção ventricular esquerda > 35%)
- por via subcutânea ou por via intra-arterial devido ao elevado pH da solução

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepilépticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepilépticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para a fenitoína.

Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que sujam sinais de ideação e comportamento suicida.

Fenitoína Hikma não deve ser utilizada em caso de:

- falência cardíaca
- compromisso pulmonar grave
- hipotensão grave (pressão sanguínea sistólica inferior a 90 mm Hg)
- bloqueio AV de primeiro grau
- fibrilhação atrial e palpitação atrial

A hiperglicémia pode ser potenciada em doentes diabéticos.

Informação importante relativamente ao tratamento

Os doentes que sofrem de hidroxilação reduzida, determinada geneticamente, podem desenvolver sinais de sobredosagem mesmo quando tratados com doses moderadas. Nestes casos, a dose deve ser reduzida e as concentrações plasmáticas de fenitoína devem ser verificadas.

Após troca para uma formulação oral, o tratamento deve ser monitorizado mensalmente durante os primeiros três meses, e depois de seis em seis meses. Devem ainda ser monitorizadas a concentração plasmática, a contagem sanguínea, as enzimas hepáticas (GOT, GTP, GT-gama), a fosfatase alcalina e adicionalmente a função da tiróide, nas crianças. (ver secção 4.2)

Uma análise sanguínea que evidencie uma leucopenia moderada estável e um acréscimo isolado na gama-GT, não necessitam normalmente de interrupção do tratamento.

Administração em doentes com doença renal ou hepática

A fenitoína deve ser usada com especial cuidado em doentes com doença renal ou hepática. Devem ser efectuadas verificações de controlo regularmente.

A fenitoína deve ser usada com precaução em doentes com hipoproteinémia, uma vez que a reduzida ligação às proteínas plasmáticas pode levar a um aumento na fracção de fenitoína livre (sem aumentar a concentração sérica total de fenitoína). O aumento da fracção de fenitoína livre aumenta o risco de perturbações do sistema nervoso.

A interrupção repentina da administração de Fenitoína Hikma pode aumentar a frequência de convulsões ou levar ao estado epiléptico.

Fenitoína Hikma contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ampola, i.e. essencialmente "livre de sódio".

Este medicamento contém 10% vol. de etanol (álcool), i.e. até 394 mg por dose, equivalente a 10 ml de cerveja ou 4,17 ml de vinho, por dose.

Perigoso para os que sofrem de alcoolismo.

Esta informação deve ser tida em conta em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco elevado, tais como os que têm doença hepática ou epilepsia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Existem vários medicamentos que podem aumentar ou diminuir os níveis séricos de fenitoína, e a fenitoína pode alterar os níveis séricos de outros medicamentos. Se existir suspeita de quaisquer interações, torna-se relevante determinar os níveis séricos de fenitoína. As interações mais comuns são:

Substâncias que podem aumentar os níveis séricos de fenitoína:

Consumo agudo de álcool, anticoagulantes orais (ex. dicumarol), benzodiazepinas (ex. clorodiazepóxido, diazepam, trazodona), anestésicos (ex. halotano), antiepilépticos (ex. sultiamo, valproato, etosuximida, mesuximida, felbamato), anti-inflamatórios não-esteróides (ex. salicilato, azapropazona, fenilbutazona), antibióticos (ex. cloranfenicol, eritromicina, isoniazida, sulfonamida), antimicóticos (ex. anfotericina B, fluconazol, cetoconazol, miconazol, itraconazol), inibidores dos canais de cálcio (ex. amiodarona, diltiazem, nifedipina), hormonas (ex. estrogénio), dissulfiram, metilfenidato, omeprazol, ticlopidina, viloxazina, cimetidina, ranitidina, cicloserina, PAS, medicamentos psicotrópicos tricíclicos, fluoxetina, tolbutamida.

Substâncias que podem diminuir os níveis séricos de fenitoína:

Antibióticos (ex. ciprofloxacina, rifampicina), antiepilépticos (ex. carbamazepina, vigabatrina, fenobarbital, primidona), reserpina, sucralfato, diazoxida, teofilina, abuso crónico de álcool, nelfinavir (a co-administração oral pode levar a uma diminuição nas concentrações plasmáticas de fenitoína; consequentemente, as concentrações plasmáticas de fenitoína devem ser monitorizadas se ocorrer essa co-administração).

Substâncias que aumentam ou diminuem os níveis séricos de fenitoína:

Antiepilépticos (ex. carbamazepina, valproato de sódio, ácido valpróico, fenobarbital), clorodiazepóxido, diazepam.

A administração adicional de ácido valpróico ou o aumento da dose de ácido valpróico pode aumentar a quantidade de fenitoína livre (concentração da porção não ligada às proteínas) sem aumentar o nível sérico da fenitoína total. Esta situação pode aumentar o risco dos efeitos indesejáveis, em especial danos cerebrais (ver secção 4.8).

A fenitoína pode alterar a concentração da substância activa ou o efeito dos seguintes medicamentos:

Clozapina, corticosteróides, anticoagulantes orais (ex. dicumarol), doxiciclina, praziquantel, rifampicina, tetraciclina, derivados azol (ex. itraconazol), antiepilépticos (ex. lamotrigina, carbamazepina, valproato, felbamato), contraceptivos orais (o efeito do contraceptivo pode não ser fiável), estrogénio, alcurónio, pancurónio, vecurónio, ciclosporina, diazoxida, furosemida, paroxetina, sertralina, teofilina, digitoxina, nicardipina, nimodipina, chinidina, verapamil, medicamentos psicotrópicos tricíclicos, metadona, cloropropamida, gliburida, tolbutamida, vitamina D, teniposido.

Os doentes que estão sob tratamento com anticoagulantes devem ser aconselhados a efectuar verificações regulares dos tempos de coagulação sanguínea (INR). A toxicidade do

metotrexato pode aumentar. O efeito da fenitoína pode ser reduzido pela toma concomitante de ácido fólico.

As preparações à base de plantas contendo *Hypericum perforatum* não devem ser usadas enquanto se está tomar fenitoína, devido ao risco de diminuição da sua concentração plasmática ou até à redução dos efeitos clínicos da fenitoína.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Riscos associados à epilepsia e aos antiepilépticos em geral:

- As mulheres que queiram engravidar ou que estejam em idade fértil, devem receber aconselhamento especializado.
- A necessidade do tratamento com um antiepiléptico deve ser reavaliada sempre que a mulher esteja a planear engravidar.
- O risco de malformações congénitas aumenta 2 a 3 vezes na descendência de mães tratadas com um antiepiléptico. Os casos mais frequentes são fenda palatina, malformações cardiovasculares e deficiências no tubo neural.
- Terapêuticas múltiplas com antiepilépticos podem ser associadas a um maior risco de malformações congénitas, comparativamente às monoterapêuticas, logo, é importante que a monoterapêutica seja praticada sempre que possível.
- Não devem ser feitas interrupções repentinas da terapêutica antiepiléptica, uma vez que isso pode levar a um aumento das convulsões, o que pode trazer graves consequências para a mãe e para o bebé.

Riscos associados à fenitoína:

- Uma anomalia típica provocada pela fenitoína é a hipoplasia das unhas ou de toda a falange ungueal.
- Têm sido observados casos de dismorfia craniofacial (hipoplasia de parte central da cara), anomalias cardíacas, microcefalia, atraso no crescimento e desenvolvimento cognitivo restrito, após monoterapêutica com fenitoína.
- Foram descritos 12 casos de tumores neuroectodérmicos em crianças expostas à fenitoína durante o período pré-natal. Seis destas crianças tiveram neuroblastomas. Mesmo que o número de casos seja pequeno para provar uma ligação causal, o risco de carcinogénese transplacentária não pode ser excluído.
- Em crianças que tenham sido expostas à fenitoína durante o período pré-natal, deve esperar-se uma redução nos factores de coagulação dependentes da vitamina K, nas primeiras 24 horas de vida. Têm sido descritas hemorragias em recém-nascidos.

Tendo em conta os dados actuais deve ter-se em conta o seguinte:

- Uma mulher que queira engravidar ou que esteja em idade fértil, deve ser avisada por um especialista da necessidade de planear e monitorizar qualquer gravidez devendo ainda ser informada do aumento do riscos de anomalias em 2 ou 3 vezes, quando sob tratamento com um antiepiléptico. Também deve estar ciente que a eficácia dos contraceptivos orais pode ser diminuída (ver secção 4.5).
- Se a mulher está grávida ou pretende engravidar, a necessidade do tratamento com antiepilépticos deve ser reavaliada. A fenitoína só deve ser usada na gravidez após ter sido feita uma avaliação cuidada da relação risco-benefício.
- A fenitoína deve, se possível, ser prescrita em monoterapia durante a gravidez.
- O tratamento antiepiléptico não deve ser interrompido repentinamente durante a gravidez, o que pode trazer graves consequências para a mãe e para o bebé.

- Durante a organogénese, nomeadamente entre os 20 e 40 dias de gestação, deve ser usada a dose de fenitoína mais baixa necessária para controlar as convulsões, porque a incidência de malformações está obviamente dependente da dose. As concentrações plasmáticas de fenitoína decrescem durante a gravidez e aumentam após se atingirem os níveis anteriores à gravidez. É conveniente fazer regularmente verificações dos níveis plasmáticos ao longo da gravidez e após o parto.
- Para prevenir complicações hemorrágicas em recém-nascidos, deve ser administrada profilacticamente à mãe, vitamina K1, durante as últimas semanas de gravidez e posteriormente ao recém-nascido.
- É recomendável a profilaxia com ácido fólico.
- O diagnóstico ultra-sónico de alta-resolução, deve ser posto à disposição das mulheres grávidas.

Aleitamento

A amamentação não está recomendada durante o tratamento com fenitoína uma vez que pequenas quantidades da substância activa passam através do leite materno. A concentração de fenitoína no leite materno é aproximadamente um terço da encontrada no plasma da mãe. No entanto, se a mãe desejar amamentar, o bebé deve ser monitorizado em relação à incapacidade de ganhar peso e aumento da necessidade de dormir.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Fenitoína Hikma tem uma forte influência na capacidade de conduzir e de usar máquinas.

No início do tratamento com fenitoína, em doses elevadas e/ou quando combinada com outros medicamentos que afectam o sistema nervoso central, a capacidade de reacção pode ser alterada de tal modo que, independentemente do efeito da doença subjacente a ser tratada, a capacidade de conduzir ou usar máquinas é prejudicada. Isto é particularmente verdade quando a fenitoína é tomada juntamente com álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

A avaliação dos efeitos indesejáveis é baseada nas seguintes dados de frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Raros – podem ocorrer alterações nas análises ao sangue (ex. leucopenia), se tal acontecer, é aconselhável interromper a administração de fenitoína. Os sintomas também podem diminuir gradualmente se a dose for reduzida. No entanto, quando a fenitoína é tomada por longos períodos, as análises ao sangue devem ser realizadas em intervalos regulares (várias semanas). As análises ao sangue que apresentem resultados de leucopenia moderada e estável ou um aumento isolado na gama-GT, não necessitam normalmente que o tratamento seja interrompido; glândulas linfáticas inchadas; também têm sido descritos compromisso dos órgãos hemotopoiéticos e anomalias na medula óssea. Tem sido descrita anemia megaloblástica, normalmente devido à insuficiência em ácido fólico. Existem relatos de que a fenitoína pode desencadear ataques de porfiria.

Doenças do sistema imunitário:

Raros – têm sido descritas reacções anafilactóides e anafilaxia que podem em casos raros ser fatais (o síndrome pode incluir, mas não está limitado a sintomas tais como artralgias, eosinofilia, febre, disfunções hepáticas, linfadenopatia ou erupções).

Muito raros – lúpus eritematoso sistémico, pode ocorrer periarterite nodosa ou anomalias relacionadas com a imunoglobulina.

Doenças endócrinas:

Raros – Os testes laboratoriais devem ser feitos todos os 6 meses, principalmente nas crianças, devido à possibilidade de compromisso da tiróide.

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes – nistagmus, perturbações da coordenação motora (ataxia), parestesia, confusão mental, tonturas, vertigens, insónia, dores de cabeça, aumento da irritabilidade, aumento da frequência dos tremores durante o repouso, discurso confuso, exaustão, perturbações de memória e perturbações da capacidade intelectual.

Frequentes – apatia e sedação, perturbações da percepção e turvação do estado de consciência, ou mesmo coma, tem sido descrito em doentes tratados durante longos períodos.

Pouco frequentes – Em tratamentos por períodos longos pode desenvolver-se polineuropatia. Existem provas de que durante longos períodos de tratamento com concentrações plasmáticas em excesso de 25 µg/ml e sinais clínicos de intoxicação – mesmo quando são mantidas as doses padrão recomendadas – pode ocorrer atrofia cerebelar irreversível.

Raros – disquinésia, coreia, distonia, tremor e asteríxis, idêntico aos induzidos pela fenotiazina e outros medicamentos neurolépticos. Em doentes que estão a receber tratamentos de longa duração tem sido predominantemente observada polineuropatia periférica sensorial, assim como têm sido relatados casos de convulsões do tipo tónico.

Afecções oculares:

Muito frequentes – visão dupla (diplopia).

Cardiopatias:

Pouco frequentes – têm sido relatadas alterações gerais graves no ECG em doentes submetidos a tratamentos de longa duração com fenitoína.

Raros – assístolia devida à inibição do nódulo sinusal, bloqueamento da condução e supressão do ritmo de escape ventricular em doentes com bloqueio AV total, especialmente quando a fenitoína é administrada por via intravenosa. Podem ocorrer efeitos pro-arrítmicos sob a forma de alterações ou aumento das arritmias cardíacas que podem levar a compromisso grave da actividade cardíaca ou mesmo paragem cardíaca. Com a administração intravenosa em particular, pode ocorrer diminuição da pressão sanguínea e deterioração das insuficiências cardíaca e respiratória existentes. Em casos isolados tem sido desencadeada fibrilhação ventricular. A fibrilhação atrial e as palpitações não são curáveis pela fenitoína. No entanto, como o tempo refractário do nódulo AV pode ser encurtado, é possível a aceleração do ritmo ventricular.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes – sintomas passageiros tais como tonturas, vómitos e boca seca desencadeados se a administração intravenosa for muito rápida, que geralmente diminuem no espaço 60 minutos, a menos que o doente tenha tomado alguma medicação prévia contendo fenitoína. Perda de apetite, náuseas, vómitos, perda de peso, obstipação tem sido também descrita em doentes sob tratamento de longo prazo.

Afecções hepatobiliares:

Raros – se ocorrerem perturbações da função hepática, possivelmente com envolvimento de outros órgãos, é recomendável que o tratamento com fenitoína seja interrompido. Os sintomas também podem diminuir gradualmente se a dose for reduzida. No entanto, quando a fenitoína é tomada por longos períodos de tempo, a actividade enzimática deve ser controlada a intervalos regulares (várias semanas).

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes – erupções morbiliformes (tipo-sarampo)

Raros – erupções alérgicas (exantema); reacções alérgicas graves, ex. inflamação da pele com dermatite exfoliativa.

Muito raros – têm sido descritos crescimento excessivo do tecido gengival (hiperplasia gengival), alterações da pele ex. pigmentação excessiva (cloasma) e crescimento do cabelo/pêlos (hipertrichose, hirsutismo). Também têm sido descritos casos de contractura de Dupuytren, síndrome de Stevens-Johnson e de Lyell.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Raros – a osteomalácia pode desenvolver-se em doentes susceptíveis ou em doentes com perturbações do metabolismo de cálcio (aumento da fosfatase alcalina). Estes sintomas geralmente respondem bem à administração de vitamina D. A fosfatase alcalina deve ser controlada regularmente.

Muito raros – fraqueza muscular (síndrome de miastenia) que diminui após a interrupção da administração de fenitoína.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Raros – febre (juntamente com erupção cutânea). Irritação local, inflamação e sensibilização têm também sido relatadas. Necrose e descamação de pele têm sido descritas após injeção subcutânea ou perivascular, vias de administração que não são recomendadas. No local de injeção tem ocorrido inflamação e irritação dos tecidos da pele com ou sem extravasão da fenitoína administrada por via intravenosa.

4.9 Sobredosagem

Sintomas de uma sobredosagem

Os sinais de sobredosagem podem desenvolver-se em indivíduos com diferentes níveis plasmáticos de fenitoína. Os sintomas iniciais incluem nistagmus, ataxia cerebral e disartria. Os sintomas adicionais podem incluir: tremores, hiperreflexia, sonolência, cansaço, letargia, discurso pouco claro, diplopia, tonturas, náuseas, vômitos. O doente pode entrar em coma, o reflexo pupilar pode desaparecer e a pressão sanguínea pode diminuir abruptamente. Pode ocorrer morte, por exemplo por depressão respiratória central ou falha de circulação. A dose média letal (aguda) é de aproximadamente 2-5 g de fenitoína nos adultos, a dose letal para doentes pediátricos é desconhecida. A sobredosagem pode levar a alterações cerebelares degenerativas irreversíveis.

Tratamento da intoxicação

O tratamento inicial deve incluir lavagem gástrica, administração de carvão vegetal activado e monitorização nos cuidados intensivos. Hemodiálise, diurese forçada e diálise peritoneal são medidas menos efectivas. A experiência sobre a eficácia da perfusão hematogénica de carvão activado, a substituição plasmática completa e a transfusão é inadequada. Por esta razão, deve ser feito o tratamento interno intensivo sem processos de desintoxicação especiais, mas os níveis plasmáticos de fenitoína devem ser verificados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.6. Sistema nervoso central. Antiepiláticos e anticonvulsivantes. Código ATC: N03AB02

A fenitoína pertence ao grupo das hidantoínas com uma acção anticonvulsiva potente. Através da hiperpolarização esta substância estabiliza as membranas dos nervos centrais e periféricos, inibindo deste modo a propagação do potencial convulsivo no córtex cerebral. O aumento dos impulsos inibitórios no cerebelo contribui para o efeito anticonvulsivo.

Contrastando com os anestésicos locais, a fenitoína não tem efeito na condutividade das fibras nervosas. O limiar do estímulo e o curso normal da excitação nervosa também não são alterados. No entanto, a fenitoína estabiliza a membrana do neurónio contra a influência do estímulo repetitivo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral a fenitoína é principalmente absorvida a partir do intestino delgado. A fenitoína liga-se principalmente à albumina sérica (83% a 94%). A ligação às proteínas está reduzida nos recém-nascidos. Após uma dose única, o nível plasmático máximo é geralmente atingido 4 a 6 horas depois (variando entre 3 a 12 horas). A biodisponibilidade está sujeita a grandes flutuações inter- e intra-individuais. Uma vez que a fenitoína obedece à saturação cinética, a semi-vida está dependente do nível plasmático. A semi-vida plasmática é de 20 a 60 horas; é normalmente mais curta nas crianças; pode-se esperar uma semi-vida prolongada em bebés prematuros e recém-nascidos assim como com doses tóxicas. O intervalo terapêutico para a concentração plasmática encontra-se geralmente entre 10 e 20 µg/ml; as concentrações superiores a 25 µg/ml pode cair no intervalo tóxico.

A fenitoína atravessa a placenta e atinge concentrações no plasma fetal idênticas às da mãe. A fenitoína acumula-se no fígado do feto.

95% da fenitoína é biotransformada. O metabolito principal é o glucurónido da p-hidroxi-difenil-hidantoína, que circula na circulação entero-hepática.

A biotransformação da fenitoína no fígado é efectuada por metabolismo oxidativo. A via de degradação principal é a 4-hidroxilação, que é responsável por 80% dos produtos metabolizados. O CYP2C9 é o principal contribuinte para o metabolismo da fenitoína (90% da depuração líquida intrínseca), enquanto que o contributo do CYP2C19 neste processo é mínimo (10% da depuração líquida intrínseca). Contudo, a menor influência do CYP2C19 no metabolismo da fenitoína pode aumentar ligeiramente com concentrações de fenitoína superiores.

Uma vez que a fenitoína é hidroxilada no fígado por um sistema de citocromos, que é saturável para níveis plasmáticos elevados, doses adicionais de fenitoína podem aumentar a semi-vida e produzir aumentos muito substanciais nos níveis séricos quando estes estão dentro ou acima do intervalo terapêutico. O nível de estado estacionário também pode ser desproporcionadamente aumentado, resultando em intoxicação, a partir de um aumento da dose de 10% ou mais.

Os inibidores CYP2C9, tais como a fenilbutazona e sulfafenazol, têm demonstrado interferir com a depuração hepática da fenitoína. Este fenómeno também foi observado em doentes a quem foram administrados inibidores CYP2C19, ex. ticlopidina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos em estudos não-clínicos foram observados apenas para exposições consideradas 3-4 vezes acima da exposição humana máxima, indicando uma relevância limitada ao uso clínico (ver também 4.8 e 4.9).

Para além de um número de descobertas negativas quanto à mutagenicidade, há evidências de que a fenitoína induz mutações cromossómicas. Não foi possível fazer nenhuma avaliação adicional a partir destes estudos devido à sua fraca qualidade. Têm sido observadas alterações proliferantes malignas e benignas do sistema linfático, em estudos de longo prazo efectuados em ratos. O significado desta observação nos humanos não é clara.

A fenitoína é teratogénica em várias espécies incluindo a humana (ver também 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Propilenoglicol
Etanol (96%)
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Fenitoína Hikma não deve ser misturada com outros medicamentos uma vez que ocorre precipitação da fenitoína ácida.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após abertura: Fenitoína Hikma deve ser usada de imediato.

Antes de usar, as ampolas devem ser inspeccionadas quanto à ocorrência de precipitação e alterações de cor.

O medicamento não deve ser utilizado se a solução contida na ampola apresentar cor escura ou algum precipitado. Fenitoína Hikma é adequada para utilização enquanto a solução permanecer livre de precipitação e de cor escura. O precipitado pode formar-se se o produto for guardado num frigorífico ou congelador. Este precipitado dissolver-se-á se a ampola for deixada à temperatura ambiente. O produto estará então em condições de ser usado.

Só deve ser administrada uma solução límpida. Uma coloração ligeiramente amarelada não tem efeito na eficácia desta solução.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro tipo I transparentes e quebráveis.

Embalagens: com 5 ampolas ou com 50 (10x5) ampolas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem – SNT

Tel.: ++351 21 960 84 10

Fax: ++351 21 961 51 02

e-mail: geral@hikma.pt

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5133160, 5133178

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 5 Setembro 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO