

**Epelin®**

**Suspensão oral**

**20 mg/mL**



**EPELIN®**  
**fenitoína**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**Nome comercial:** Epelin®

**Nome genérico:** fenitoína

**APRESENTAÇÕES**

Epelin® suspensão oral (20 mg/mL) em frascos contendo 60 mL ou 120 mL e em frascos contendo 60 mL ou 120 mL + copo medida.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

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

Excipientes: sacarose, benzoato de sódio, carmelose 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.



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cerca de 12% dos pacientes com história de trauma cerebral desenvolvem crises convulsivas e mais de 50% dos traumas associados com projéteis penetrantes. O uso de Epelin® (fenitoína) apresenta eficácia no tratamento de crises convulsivas do tipo tônico-clônicas generalizadas e também na prevenção de crises associadas a traumas e no pós-operatório de neurocirurgias (Chadwick D, 2000; Temkin NR, 2001).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### 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.

Para formulações orais de 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 cerebroespinhal, 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. A CYP2C9 tem a função principal no metabolismo da fenitoína (90% do *clearance* intrínseco final), enquanto a CYP2C19 tem um menor envolvimento neste processo (10% do *clearance* intrínseco final). Esta contribuição relativa de CYP2C19 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 resultando em intoxicação decorrente do aumento da dose de 10% ou mais. O *clearance* de fenitoína foi prejudicado pelos inibidores da CYP2C9 tais como fenilbutazona e sulfafenazol. Pacientes que receberam inibidores da CYP2C19, 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 de 5% da fenitoína é excretada na forma inalterada.



Na maioria dos pacientes mantidos à dose constante de uma formulação oral, os níveis séricos estáveis de fenitoína foram alcançados. Pode haver grande variabilidade entre os pacientes nos níveis séricos de fenitoína em doses equivalentes. 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, representam uma dificuldade clínica. 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.

#### **Interação Farmacocinética**

A coadministração de nelfinavir comprimido (1,250 mg a cada 12 horas) com fenitoína cápsulas (300 mg uma vez ao dia) não alterou a concentração plasmática de nelfinavir. No entanto, a coadministração de nelfinavir reduz a AUC da fenitoína total e da fenitoína livre em 29% e 28%, respectivamente.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Epelin® é contraindicado a pacientes hipersensíveis à fenitoína ou a outras hidantoínas ou a qualquer componente da fórmula. A coadministração de Epelin® e delavirdina é contraindicada devido à possibilidade de perda da resposta virológica e resistência à delvaridina ou à classe de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Gerais**

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

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

Epelin® não deve ser descontinuado abruptamente devido à possibilidade de aumento na frequência 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 (polimorfismo).

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.

##### **Suicídio**

Pensamento e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com medicamentos anticonvulsivantes. Uma meta-análise de estudos randomizados placebo-controlados com drogas antiepilépticas também mostrou um pequeno risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de aumento do risco pelo uso de fenitoína.



### **Síndrome de hipersensibilidade/reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (SHS/DRESS)**

A síndrome de hipersensibilidade (SHS) ou síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) foi relatada em pacientes em uso de medicamentos anticonvulsivantes, inclusive Epelin®. Alguns destes eventos foram fatais ou ameaçaram a vida. A SHS/DRESS apresenta-se habitualmente, embora não exclusivamente, com febre, erupção cutânea e/ou linfadenopatia, associada ao envolvimento de outros sistemas de órgãos, como hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite, miosite ou pneumonite. Os sintomas iniciais podem ser semelhantes a uma infecção viral aguda. Outras manifestações comuns incluem artralgia, icterícia, hepatomegalia, leucocitose e eosinofilia. O intervalo entre a primeira exposição ao medicamento e a apresentação dos sintomas é usualmente de 2 – 4 semanas, mas tem sido reportado em indivíduos recebendo anticonvulsivantes após 3 ou mais meses. Caso ocorram estes sinais e sintomas, o paciente deve ser avaliado imediatamente. Epelin® deve ser descontinuado se não for possível estabelecer uma etiologia alternativa para os sinais e sintomas. Pacientes com alto risco de desenvolver SHS/DRESS incluem pacientes de raça negra, pacientes que tiveram a experiência desta síndrome no passado (associada à utilização de Epelin® ou outro anticonvulsivante), pacientes com história familiar desta síndrome, e pacientes imunodeprimidos. A síndrome é mais grave em indivíduos previamente sensibilizados.

### **Efeitos no Sistema Nervoso Central**

Níveis séricos de fenitoína mantidos acima da concentração ótima podem produzir estados de confusão mental 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®.

### **Sistema Hematopoiético**

Comlicações hematopoiéticas, algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas em associação à administração de fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea.

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 SHS/DRESS (vide o item **5. Advertências e precauções – SHS/DRESS**). 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 macrócitose 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.

### **Lesão Hepática**

O fígado é o principal local de biotransformação da fenitoína..

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 frequentes de insuficiência hepática aguda. Estes incidentes geralmente ocorrem nos dois primeiros meses de tratamento e podem estar associados à SHS/DRESS (vide o item **5. Advertências e precauções – SHS/DRESS**). Pacientes com comprometimento da função hepática, idosos ou aqueles que estão gravemente enfermos podem apresentar sinais precoces de toxicidade. 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.

O risco de hepatotoxicidade e outras reações de hipersensibilidade à fenitoína pode ser mais elevado em pacientes da raça negra.



### Reações Dermatológicas Sérias

A fenitoína pode causar raros e sérios efeitos adversos na pele como dermatite esfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), que podem ser fatais. Embora reações graves na pele possam ocorrer sem dar nenhum sinal de alarme, os pacientes devem ficar atentos para a ocorrência de erupções cutâneas e outros sintomas de SHS/DRESS (vide o ítem **5. Advertências e precauções – SHS/DRESS**) e devem procurar ajuda médica imediatamente quando observarem qualquer sinal e sintoma sugestivo. O médico deve aconselhar o paciente a descontinuar o tratamento se apresentar *rash* cutâneo. Se o *rash* for moderado (semelhante a sarampo ou escarlatiniforme), a terapia pode ser retomada após o *rash* desaparecer completamente. Se o *rash* voltar após a reinstituição da terapia, futuras medicações contendo fenitoína são contraindicadas. O risco de reações cutâneas sérias e outras reações de hipersensibilidade à fenitoína pode ser mais elevado em pacientes da raça negra.

Estudos com pacientes de descendência chinesa encontraram uma forte associação entre o risco do desenvolvimento de SSJ/NET e a presença de HLA-B\*1502, um variante alélico hereditário do gene HLA B, em pacientes usando outra carbamazepina. Evidências limitadas sugerem que o HLA-B\*1502 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de SSJ/NET em pacientes de descendência asiática que fazem uso de medicamentos associados com SSJ/NET, incluindo a fenitoína. Em consideração, deve ser evitado o uso de medicamentos associados ao desenvolvimento de SSJ/NET, incluindo a fenitoína, em pacientes positivos para o gene HLA-B\*1502, quando as terapias alternativas estiverem igualmente disponíveis.

Relatos na literatura sugerem que a combinação de fenitoína, irradiação craniana e a redução gradual dos corticosteroides 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

Epelin® e outros anticonvulsivantes que têm apresentado indução da enzima CYP450 são considerados por afetar o metabolismo mineral ósseo pelo aumento do metabolismo da vitamina D3. Isto pode conduzir a deficiência da Vitamina D e elevar o risco de osteomalácia, fraturas ósseas, osteoporoses, hipocalcemia e hipofosfatemia em pacientes epiléticos cronicamente tratados.

### Informações ao Paciente

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). Os pacientes devem ser orientados a utilizarem um dosador ou instrumento para medir precisamente a dose a ser administrada. Os pacientes devem ter cuidado ao usarem outros medicamentos ou bebidas alcoólicas sem consentimento médico. Os pacientes devem ser instruídos a procurarem seus médicos se ocorrer *rash* cutâneo.

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

### 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 crises de grande mal 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 frequência das crises forem tais que a suspensão 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 deve 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 frequentemente associadas a retardos do crescimento intrauterino por outras causas.

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

Um aumento na frequência 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.

**Epelin® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### **Uso durante a Lactação**

Recomenda-se que mulheres em tratamento com Epelin® não amamentem, uma vez que o fármaco aparentemente é excretado 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.**

#### **Experiência Pós-Comercialização**

Músculo-esquelético: fraturas ósseas e osteomalácia têm sido associadas com o uso de fenitoína por longos períodos (>10 anos) em pacientes com epilepsia crônica. Osteoporose e outras enfermidades do metabolismo ósseo como hipocalcemia, hipofosfatemia e diminuição dos níveis de metabolismo de Vitamina D têm sido relatados.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A fenitoína apresenta ligação extensa às proteínas plasmáticas séricas e é sujeita a deslocamento competitivo. A fenitoína é metabolizada pelas enzimas CYP2C9 e CYP2C19 do citocromo hepático (CYP) P450 e é particularmente suscetível a interações medicamentosas inibitórias por estar sujeita a um metabolismo saturável. A inibição do metabolismo pode produzir aumento significativo da concentração circulante de fenitoína e do risco de toxicidade.

A fenitoína é um indutor potente de enzimas hepáticas que metabolizam medicamentos e pode reduzir os níveis dos medicamentos metabolizados por estas enzimas.

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 se suspeita de possíveis interações medicamentosas. As interações medicamentosas que ocorrem mais comumente estão nas tabelas seguintes:



## Fármacos que podem aumentar os níveis séricos de fenitoína

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

**TABELA 1**

<b>Classe Terapêutica</b>	<b>Fármacos em cada Classe (exemplo)</b>
álcool (ingestão aguda)	---
analgésicos / anti-inflamatórios	azapropazona, fenilbutazona, salicilatos
anestésicos	halotano
antibacterianos	cloranfenicol, eritromicina, isoniazida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoazol-trimetoprima, sulfafenazol, sulfisoxazol, sulfonamidas
anticonvulsivantes	felbamato, oxcarbazepina, valproato de sódio, succinamidas, topiramato
antifúngicos	anfotericina B, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol, voriconazol
agentes antineoplásicos	fluoruracila, capecitabina
psicotrópicos / benzodiazepínicos	clordiazepóxido, diazepam, dissulfiram, metilfenidrato, trazodona, viloxazina
bloqueadores do canal de cálcio / agentes cardiovasculares	amiodarona, dicumarol, diltiazem, nifedipino, ticlopidina
antagonistas-H <sub>2</sub>	cimetidina
Inibidores da HMG-CoA redutase	fluvastatina
hormônios	estrógenos
Imunossupressores	tacrolimo
hipoglicemiantes orais	tolbutamida
inibidores da bomba de prótons	omeprazol
inibidores da recaptação de serotonina	fluoxetina, fluvoxamina, sertralina

## Fármacos que podem diminuir o nível plasmático de fenitoína

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

**TABELA 2**

<b>Classe Terapêutica</b>	<b>Fármacos em Cada Classe (exemplo)</b>
álcool (ingestão crônica)	---
antibacterianos	rifampicina, ciprofloxacino
anticonvulsivantes	vigabatrina
antineoplásicos	bleomicina, carboplatina, cisplatina, doxorrubicina, metotrexato
antiulcerosos	sucralfato
antirretrovirais	fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir
broncodilatadores	teofilina
agentes cardiovasculares	reserpina
ácido fólico	ácido fólico
agentes hiperglicemiantes	diazóxido
erva-de-São-João	erva-de-São-João

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 diminuir os níveis séricos de fenitoína:

**TABELA 3**

Classe Terapêutica	Fármacos em cada Classe (exemplo)
agentes antibacterianos	ciprofloxacino
anticonvulsivantes	carbamazepina, fenobarbital, valproato de sódio, ácido valproico
antineoplásicos	
psicotrópicos	clordiazepóxido, diazepam, fenotiazinas

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

A tabela 4 resume as classes terapêuticas de fármacos cujos níveis séricos e/ou efeitos alterados pela fenitoína:

**TABELA 4**

Classes Terapêutica	Fármacos em cada Classe (exemplo)
antibacterianos	doxiciclina, rifampicina, tetraciclina
anticonvulsivantes	carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, valproato de sódio, ácido valproico
antifúngicos	azólicos, posaconazol, voriconazol
anti-helmínticos	albendazol, praziquantel
antineoplásicos	teniposídeo
antirretrovirais	delavirdina, efavirenz, fásampranavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, lfinneavir, ritonavir, saquinavir
broncodilatadores	teofilina
bloqueadores do canal de cálcio/agentes cardiovasculares	digitoxina, digoxina, mexiletina, nicardipino, nimodipino, nisoldipino, quinidina, verapamil
corticosteroides	---
anticoagulantes cumarínicos	varfarina
ciclosporina	---
diuréticos	furosemida
inibidores da HMG-CoA redutase	atorvastatina, fluvastatina, simvastatina
hormônios	estrógenos, contraceptivos orais
hiperglicemiantes	diazóxido
imunossupressores	
bloqueadores neuromusculares	alcurônio, cisatracúrio, pancurônio, rocurônio, vecurônio
analgésicos opioides	metadona
hipoglicemiantes orais	clorpropamida, gliburida, tolbutamida
psicotrópicos/ antidepressivos	clozapina, paroxetina, quetiapina, sertralina
vitamina D	vitamina D

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

### 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 Epelin® não seja administrado 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 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 sanguíneo e glicose sanguínea.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Epelin® suspensão oral deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação. Não congelar.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

Características físicas e organolépticas: suspensão laranja, com odor característico de laranja-baunilha.

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

APENAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL.

##### **Geral**

A forma de ácido livre da fenitoína é usada em Epelin® suspensão oral.

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 fenitoína em forma de ácido livre para 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 frequência dentro dos níveis séricos entre 10 e 20 mcg/mL, embora alguns casos leves de crise epiléticas 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 (*steady state*) 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**

AGITE BEM ANTES DE USAR.

Pacientes que não receberam tratamento prévio podem iniciar com 100 mg da suspensão oral (5 mL), 3 vezes ao dia. Em seguida, a dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais. Se necessário, pode ser realizado um aumento na dose para até 500 mg (25 mL) 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 internados em clínicas e hospitais; ou seja, 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 frequentes dos níveis séricos.

##### **Posologia em Pacientes Pediátricos**

Inicialmente, 5 mg/kg/dia em 2 ou 3 doses igualmente divididas, com doses subsequentes 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 item 5. Advertências e Precauções).

#### **Dose Omitida**

Caso o paciente esqueça de tomar Epelin® no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As seguintes reações adversas foram relatadas com fenitoína (frequência desconhecida – não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

**Geral:** reação anafilactoide e anafilaxia.

**Sistema Nervoso Central:** Reações adversas relacionadas a este sistema são comuns e geralmente relacionadas à dose. Estas reações incluem: nistagmo, ataxia, fala empastada, coordenação reduzida e confusão mental (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos no Sistema Nervoso Central).

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

Também houve relatos raros de discinesia induzida pela fenitoína, incluindo coreia, distonia, tremor e asterixite, 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:** insuficiência hepática aguda, hepatite tóxica, comprometimento hepático, vômitos, náusea, constipação (vide item 5. Advertências e Precauções – Lesão Hepática).

**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 item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Hematopoiéticos).

**Imunológico:** síndrome de hipersensibilidade/reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (SHS/DRESS) (vide item 5. Advertências e precauções – SHS/DRESS), lúpus eritematoso sistêmico, periarterite nodosa e anormalidades.

**Sistema Dermatológico:** 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, lúpus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (vide item 5. Advertências e Precauções – Reações Dermatológicas Sérias).

**Sentidos Especiais:** alteração do paladar.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### **10. SUPERDOSE**

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, hiper-reflexia, sonolência, tontura, letargia, fala empastada, visão embaçada, náuseas e vômitos. O paciente pode tornar-se comatoso e hipotônico. 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.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**



### III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0085

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

**Fabricado e Embalado por:** Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Guarulhos – SP

**Registrado e Distribuído por:**

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Indústria Brasileira.

**Fale Pfizer 0800-7701575**

**www.pfizer.com.br**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

EPESUO\_04

