

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Fenitoína Generis 250 mg/5 ml solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Por ampola de 5 ml: Fenitoína sódica 250 mg em solução injetável, como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada 5 ml de solução injetável contém 0,5 ml de álcool (etanol).

Cada 5 ml de solução injetável contém 2 mg de propilenoglicol.

Lista completa de excipientes ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento do estado de mal epilético (tóxico-clônico ou grande mal) e convulsões em série.
- Profilaxia das convulsões que possam ocorrer durante ou após a neurocirurgia.
- Como substituto da fenitoína comprimidos quando a administração oral não é possível ou está contraindicada.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Método de administração

A solução injetável é apenas para uso intravenoso uma vez que a absorção é retardada e não fiável após administração intramuscular. Fenitoína Generis deve ser administrada lenta e diretamente numa veia grande através de uma agulha de grande calibre ou através de um catéter intravenoso. A injeção subcutânea ou perivascular venosa ou intra-arterial deve ser evitada, uma vez que a solução injetável de fenitoína, sendo alcalina pode provocar necrose dos tecidos. A solução injetável 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 Generis 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 Generis, 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 epilético e convulsões em série

É essencial a monitorização contínua do eletrocardiograma, 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 Generis (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 Generis (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
48 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 Generis (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 até aos 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 tireoide, nas crianças.

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

#### 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 Contraindicações

Fenitoína Generis 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 sinatrial
- nos primeiros três meses após enfarte miocárdico ou em casos de falência cardíaca (fração 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

Fenitoína Generis 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
- fibrilação 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 ser ainda monitorizadas a concentração plasmática, a contagem sanguínea, as enzimas hepáticas (GOT, GTP, GT-gama), a fosfatase alcalina e adicionalmente a função tireoide, 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 efetuadas 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 fração de fenitoína livre (sem aumentar a concentração sérica total da fenitoína). O aumento da fração de fenitoína livre (sem aumentar a concentração sérica total de fenitoína). O aumento da fração de fenitoína livre aumenta o risco de perturbações do sistema nervoso.

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

#### Mulheres em idade fértil

A fenitoína pode causar efeitos nefastos no feto quando administrada a uma mulher grávida. A exposição pré-natal à fenitoína pode aumentar os riscos de malformações congénitas major e de outras consequências adversas do desenvolvimento (ver secção 4.6). A magnitude do risco para o feto é desconhecida quando a fenitoína é utilizada por curtos períodos de tempo (situações de emergência).

Fenitoína Generis não deve ser utilizado em mulheres em idade fértil, exceto quando existe uma necessidade clínica e, quando possível, a mulher deve ser informada acerca do potencial risco para o feto associado à utilização da fenitoína durante a gravidez. Em situações de emergência, o risco de efeitos nefastos para o feto deve ser avaliado tendo em vista o risco de convulsões para o feto e para a mulher grávida.

Deve considerar-se a realização de um teste de gravidez nas mulheres em idade fértil antes de se iniciar o tratamento com Fenitoína Generis.

Devido à indução de enzimas, Fenitoína Generis pode resultar no fracasso do efeito terapêutico dos contraceptivos hormonais (ver secções 4.5 e 4.6).

Estudos de associação genómica ampla de caso-controlo em doentes taiwaneses, japoneses, malaios e tailandeses identificaram um risco acrescido de SCARs em portadores da variante CYP2C9\*3 com função diminuída.

#### Metabolismo da CYP2C9

A fenitoína é metabolizada pela enzima CYP2C9 do CYP450. Os doentes que são portadores das variantes CYP2C9\*2 ou CYP2C9\*3 com função diminuída (metabolizadores intermédios ou fracos de substratos da CYP2C9) podem ter um risco de aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína e de subsequente toxicidade. Em doentes que se sabe serem portadores dos alelos CYP2C9\*2 ou \*3 com função diminuída, é aconselhável uma monitorização rigorosa da resposta clínica e poderá ser necessário monitorizar as concentrações plasmáticas da fenitoína.

#### Fenitoína Generis contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ampola, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

#### Fenitoína Generis contém etanol

Este medicamento contém 0,5 ml de álcool (etanol) em cada 5ml de uma ampola, que é equivalente 10 % ( v/v). A quantidade em etanol na dose máxima de 1190 mg deste medicamento é equivalente a menos de 48 ml de cerveja ou 19 ml de vinho.

É pouco provável que a quantidade de álcool neste medicamento tenha efeitos em adultos e adolescentes, e é pouco provável que os seus efeitos em crianças sejam perceptíveis. Pode ter alguns efeitos em crianças mais pequenas, como por exemplo sonolência.

O álcool presente neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se está a tomar outros medicamentos.

Se está grávida ou a amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se é dependente de álcool, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### Fenitoína Generis contém propilenoglicol

Este medicamento contém 2 mg de propilenoglicol em cada ampola.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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. clorodizepóxido, diazepam, trazodona), anestésicos (ex. halotano), antiepilepticos (ex. sultiamo, valproato, ethosuximida, 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, ticlodipina, viloxazina, cimetidina, ranitidina, cicloserina, PAS, medicamentos psicotrópicos tricíclicos, fluoxetina, tolbutamida.

Substâncias que podem diminuir os níveis séricos de fenitoína:

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

Substâncias que aumentam ou diminuem os níveis séricos de fenitoína:

Antiepilepticos (ex. carbamazepina, valproato de sódio, ácido valpróico, fenobarbital), cloroeiazepóxido, 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 administração concomitante de fenitoína e valproato foi associada a um aumento do risco de hiperamonemia associada ao valproato. Os doentes tratados concomitantemente com estes dois medicamentos devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hiperamonemia.

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

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

Os doentes que estão sob tratamento com anticoagulantes devem ser aconselhados a efetuar 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 a 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

##### Fertilidade e gravidez

Riscos associados à epilepsia e aos antiepilepticos em geral:

- As mulheres que queiram engravidar ou que estejam em idade fértil, devem receber aconselhamento especializado.
- A necessidade do tratamento com um antiepileptico deve ser reavaliada sempre que a mulher esteja a planear engravidar.
- Terapêuticas múltiplas com antiepilepticos 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 antiepileptica, uma vez que isso pode levar a um aumento das convulsões, o que pode trazer graves consequências para a mãe e o bebé.

A fenitoína atravessa a placenta nos seres humanos.

A exposição pré-natal à fenitoína pode aumentar os riscos de malformações congénitas major e de outras consequências adversas do desenvolvimento. Nos seres humanos, a exposição à fenitoína durante a gravidez está associada a uma frequência 2 a 3 vezes superior de malformações major comparativamente à população geral, que tem uma frequência de 2-3%. Foram notificadas malformações, tais como fendas orofaciais, defeitos cardíacos, defeitos craniofaciais, hipoplasia ungueal e digital e anomalias do crescimento (incluindo microcefalia e défice do crescimento pré-natal), quer individualmente quer como parte da uma síndrome da hidantoína fetal entre crianças nascidas de mulheres epiléticas que utilizaram fenitoína durante a gravidez. Foram notificadas perturbações do neurodesenvolvimento em crianças nascidas de mulheres epiléticas que utilizaram fenitoína isolada ou em associação com outros antiepilepticos durante a gravidez. Os estudos relacionados com o risco de perturbações do neurodesenvolvimento em crianças expostas à fenitoína durante a gravidez são contraditórios e não pode ser excluído um risco.

Fenitoína Generis não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto quando existe uma necessidade clínica e, quando possível, a mulher deve ser alertada acerca do potencial risco para o feto.

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 relação 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 fatores de coagulação dependentes da vitamina K, nas primeiras 24 horas de vida. Têm sido descritas hemorragias em recém-nascidos.

Tendo em conta os dados atuais 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 se informada do aumento dos riscos de anomalias em 2 ou 3 vezes, quando sob tratamento com um antiepileptico. Também deve estar ciente que a eficácia dos contracetivos orais pode ser diminuída (ver secção 4.5.)
- Se a mulher está grávida ou pretende engravidar, a necessidade do tratamento com antiepilepticos 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 antiepileptico 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 os 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 profilaticamente à mãe, vitamina K1, durante as últimas semanas de gravidez posteriormente ao recém-nascido.
- É recomendável a profilaxia com ácido fólico.
- O diagnóstico ultrassónico 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 ativa 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 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 Generis 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 afetam o sistema nervoso central, a capacidade de reação 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 nos 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 hemotopoéticos 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.

Frequência desconhecida - aplasia eritrocítica pura

Doenças do sistema imunitário:

Raros – têm sido descritas reações anafilatóides e anafilaxia que podem em casos raros ser fatais (a 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 tireoide.

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 asterixis, 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 tônico.

#### Afeções oculares:

Muito frequentes – visão dupla (diplopia).

#### Cardiopatias:

Pouco frequentes – têm sido relatadas alterações gerais graves no EEG 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 atividade 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 fibrilação ventricular. A fibrilação atrial e as palpitações não são curáveis pela fenitoína. No entanto, como o tempo refratário do nódulo AV pode ser encurtado, é possível a aceleração do ritmo ventricular.

#### Doenças gastrointestinais:

Frequentes – sintomas passageiros tais como tonturas, vômitos 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, vômitos, perda de peso, obstrução tem sido também descrita em doentes sob tratamento de longo prazo.

#### Afeções 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 atividade enzimática deve ser controlada a intervalos regulares (várias semanas).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes – erupções morbiliformes (tipo-sarampo)

Raros – erupções alérgicas (exantema); reações 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/pelos (hipertricose, hirsutismo). Também têm sido descritos casos de contractura de Dupuytren, síndrome de Stevens-Johnson e de Lyell.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Raros – a osteomalácia pode desenvolver-se em doentes suscetíveis 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 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 ativado e monitorização nos cuidados intensivos. Hemodiálise, diurese forçada e diálise peritoneal são medidas menos efetivas. A experiência sobre a eficácia da perfusão hematogénica de carvão ativado, a substituição plasmática completa e a transfusão são inadequadas. 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. Antiepilepticos e anticonvulsivantes, código ATC: N03AB02

A fenitoína pertence ao grupo das hidantoínas com uma ação 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 neurônio 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 e 12 horas). A biodisponibilidade está sujeita a grandes flutuações inter- e intraindividuais. Uma vez

que a fenitoína obedece à saturação cinética, a semivida está dependente do nível plasmático. A semivida plasmática é de 20 a 60 horas; é normalmente mais curta nas crianças; pode-se esperar uma semivida 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 glucurônido da hidroxi-di-fenil-hidantoína, que circula na circulação enterohepática. A biotransformação da fenitoína no fígado é efetuada 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 semivida 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 fenômeno 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 efetuados 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 FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Etanol	0,5 ml
Propilenoglicol	2,0 ml
Água p.p.i.	q.b.p. 5,0 ml
Hidróxido de sódio	q.b.p. pH 12

### 6.2 Incompatibilidades

A solução de fenitoína apenas é compatível com soro fisiológico, a uma concentração final de 1-10 mg/ml. Não se recomenda nenhuma outra solução para infusão intravenosa devido à pouca solubilidade do medicamento pH inferior a 10.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções particulares de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não refrigerar ou congelar.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 1 ou 10ampolas com 5 ml de solução injectável (250 mg de fenitoína sódica) cada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas deverão utilizar-se as soluções transparentes que permaneçam livres de turvação e/ou precipitados. Este medicamento deve administrar-se lentamente. A velocidade de administração intravenosa não deve ser superior a 50 mg/minuto em adultos e 1-3 mg/Kg/minuto em recém-nascidos.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eugia Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2,

Valletta Waterfront,

APROVADO EM 23-06-2023 INFARMED
---------------------------------------

Floriana FRN-1914,  
Malta

#### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 3404498 – 1 ampola de 5 ml, 250 mg/5 ml, ampola de vidro tipo I.  
Nº de registo: 5145917 - 10 ampolas de 5 ml 250 mg/5 ml, ampola de vidro tipo I

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

Data da primeira autorização: 4 de dezembro de 2000

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO