UNIFENITOIN®

(fenitoína sódica)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Solução Injetável

50 mg/mL

UNIFENITOIN®
fenitoína sódica

Solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 50 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 5 mL.

USO ENDOVENOSO/INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
fenitoína sódica.....50 mg
Veículo: hidróxido de sódio, propilenoglicol, álcool etílico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
UNIFENITOIN é contraindicado em pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoínas.
UNIFENITOIN solução injetável é contraindicado em pacientes que apresentam síndrome de Adams-Stokes (desmaio causado por bloqueio cardíaco), bloqueio A-V de 2º e 3º graus (retardo ou bloqueio total na condução do impulso do coração), bloqueio sino-atrial (tipo de bloqueio na propagação dos impulsos elétricos no coração) e bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) sinusal.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Advertências e precauções
Os medicamentos que tratam a epilepsia não devem ter seu uso interrompido abruptamente devido ao possível aumento na frequência de crises, incluindo *status epilepticus* (quadro onde o paciente passa a ter crises convulsivas constantes).
Quando, a critério médico, houver necessidade de redução da dose, descontinuação do tratamento ou substituição por uma terapia alternativa, esta deve ser feita gradualmente. Entretanto, no evento de reação alérgica ou reação de hipersensibilidade (alergia ou intolerância), uma rápida substituição para uma terapia alternativa pode ser

necessária. Neste caso, a terapia alternativa deve ser um medicamento antiepiléptico (que trata a epilepsia) não pertencente à classe das hidantoínas.
Pode ocorrer hipotensão (pressão baixa), especialmente após a administração endovenosa de doses elevadas de fenitoína administradas em alta velocidade. Após a administração de fenitoína, reações cardiovasculares graves e fatalidades foram relatadas com depressão na condução atrial e ventricular e fibrilação ventricular (alterações na transmissão elétrica para a manutenção do ritmo cardíaco e arritmia cardíaca potencialmente letal, caracterizada por disparos de impulsos elétricos rápidos descoordenados nos ventrículos do coração). Complicações graves são principalmente relatadas em idosos e pacientes gravemente debilitados. Portanto, o seu médico deverá realizar um monitoramento cuidadoso da pressão sanguínea e do ECG (eletroencefalograma), necessário durante a administração de altas doses de UNIFENITOIN por via endovenosa, podendo ser necessária a redução na velocidade de administração ou interrupção da administração.
Converse com seu médico caso você tenha tido pressão baixa, insuficiência cardíaca (condição em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo) ou infarto do miocárdio (lesão de parte do músculo cardíaco por falta de oxigênio).
Reações na pele com risco para a vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) têm sido reportadas com o uso da fenitoína sódica. Se os sinais da Síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica [como por exemplo: *rash* (lesões avermelhadas) ou lesões de pele na forma de bolhas e que também podem acometer a mucosa com evolução progressiva e que podem determinar um quadro muito grave ao paciente, ou se houver suspeita de lúpus eritematoso] surgirem, o tratamento com UNIFENITOIN deve ser interrompido. Se o *rash* for do tipo moderado (semelhante ao sarampo ou escarlatiniforme), o tratamento pode ser retomado após regressão completa do *rash*. Caso o *rash* reapareça ao reiniciar o tratamento, UNIFENITOIN ou outra fenitoína estão contraindicadas.
Irritação dos tecidos e inflamação podem ocorrer no local da injeção de fenitoína. Edema (inchaço), descoloração e dor no local da injeção (descrito como "Síndrome da luva púrpura") têm sido reportados após injeção na veia periférica de fenitoína. Irritação dos tecidos pode variar de leve irritação a extensa necrose (grandes extensões da pele ficam vermelhas e morrem) e descamação. A síndrome pode não se desenvolver por vários dias após a injeção. Embora o desaparecimento dos sintomas possa ser espontâneo, necrose da pele e isquemia do membro (falta de circulação adequada de sangue) tem ocorrido e requerem intervenções tais como fasciotomia (cirurgia para abertura da musculatura a fim de facilitar a circulação do sangue, enxerto de pele e em raros casos amputação) (ver item "6. Como devo usar este medicamento?" e item "8. Quais os males que este medicamento pode me causar?").
Converse com seu médico caso você apresente efeitos tóxicos no fígado com o uso deste medicamento e insuficiência hepática aguda (diminuição súbita da função do fígado). Estes incidentes foram associados com uma síndrome de hipersensibilidade caracterizada por febre, erupções na pele e linfadenopatia (aparecimento de íngua), e normalmente ocorrem dentro dos 2 primeiros meses de tratamento. Outras manifestações comuns incluem icterícia (cor amarelada da pele e olhos), hepatomegalia (aumento de volume do fígado), níveis elevados de transaminase sérica (um marcador da função das células do fígado), leucocitose (aumento transitório no número de glóbulos brancos que são as células de defesa do sangue) e eosinofilia (aumento do número de eosinófilos, células específicas dentro do grupo de células brancas presentes no sangue). A evolução clínica de hepatotoxicidade aguda de fenitoína varia de recuperação imediata a óbito (morte). Nestes pacientes com hepatotoxicidade aguda, o tratamento com UNIFENITOIN deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser administrado novamente. Complicações hematopoiéticas, (alterações na quantidade e/ou qualidade das células do sangue) algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas como associadas à administração de fenitoína. Informe imediatamente seu médico se ocorrer trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), granuloma (lesão inflamatória) da medula óssea reversível, leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue), granulocitopenia [diminuição na contagem de granulócitos – células específicas dentro do grupo de células brancas (basófilos, eosinófilos e neutrófilos)], agranulocitose (ausência de granulócitos) e pancitopenia [diminuição global das células do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)] com ou sem supressão da medula óssea (ver item "8. Quais os males que este medicamento pode me causar?").
Um número de relatos sugeriu a existência de uma relação entre a administração de fenitoína e o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia (aumento na quantidade de células em um tecido ou órgão, sem formação de tumor) de nódulo linfático benigno, pseudolinfoma (infiltração benigna das células linfoides), linfoma (doença neoplásica do tecido linfoide) e doença de Hodgkin (doença maligna caracterizada por aumento progressivo de linfonodos, baço, e geralmente tecido linfoide). Embora uma relação causa-efeito não tenha sido estabelecida, a ocorrência de linfadenopatia indica a necessidade em diferenciar esta doença de outros tipos de doença de nódulo linfático. O comprometimento dos nódulos linfáticos pode ocorrer com ou sem sinais e sintomas semelhantes à doença do soro (reação alérgica que apresenta vários sintomas), como por exemplo, febre, *rash* (erupção da pele) e comprometimento hepático (do fígado).

Em todos os casos de linfadenopatia recomenda-se acompanhamento médico por período prolongado e todo esforço deve ser empregado para se alcançar o controle das crises utilizando-se medicamentos antiepilépticos alternativos.
O fígado é o principal órgão de transformação da fenitoína; portanto converse com o seu médico caso você tenha insuficiência hepática, seja idoso, ou esteja gravemente doente, pois poderá apresentar sinais precoces de toxicidade.
Uma pequena porcentagem de pacientes tratados com fenitoína demonstrou ter metabolização lenta do medicamento. O lento metabolismo pode ser justificado pela disponibilidade enzimática limitada e falta de indução. Isto parece ser geneticamente determinado.
A fenitoína e outras hidantoínas são contraindicadas em pacientes que apresentaram hipersensibilidade à fenitoína (ver item "3. Quando não devo usar este medicamento?"). Além disso, deve-se ter cautela ao utilizar medicamentos com estruturas similares (ex. barbitúricos, succinimidas, oxazolidinedionas e outros componentes relacionados) nestes mesmos pacientes.
UNIFENITOIN deve ser administrado com cautela em casos de discrasias sanguíneas (qualquer alteração envolvendo os elementos celulares do sangue, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), doença cardiovascular, *diabetes mellitus*, funções hepática, renal ou tireoideana prejudicadas.
Considerando os relatos isolados associando a fenitoína à exacerbação da porfiria (doença metabólica que se manifesta através de problemas na pele e/ou com complicações neurológicas), deve-se ter cautela quando UNIFENITOIN for utilizado em pacientes com esta doença.
Relatou-se hiperglicemia (aumento na taxa de açúcar no sangue) resultante de efeito inibitório da fenitoína na liberação de insulina. A fenitoína pode também aumentar as concentrações séricas de glicose em pacientes diabéticos.
A osteomalácia (amolecimento e enfraquecimento do osso) foi associada ao tratamento com fenitoína devido à interferência da fenitoína no metabolismo da Vitamina D.
A fenitoína não está indicada para crises devido à hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue) ou a outras causas metabólicas. Procedimentos adequados de diagnóstico devem ser realizados nestes casos.
As concentrações plasmáticas de fenitoína acima do intervalo considerado ideal podem produzir estado de confusão mental como delírio, psicose (alterações do comportamento) ou encefalopatia (comprometimento da função do cérebro), ou raramente, disfunção cerebelar irreversível. Portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos aos primeiros sinais de toxicidade aguda. A redução da dose de UNIFENITOIN está indicada se a concentração de fenitoína for excessiva; caso os sintomas persistam, o tratamento com UNIFENITOIN deve ser descontinuado.
Foram relatados comportamentos ou intenções suicidas em pacientes tratados com medicamentos antiepilépticos em várias indicações. O mecanismo deste efeito não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um efeito aumentado para a fenitoína. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamento ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Informe ao médico caso surjam sinais de comportamento ou intenções suicidas.
Faça uma boa higiene dentária durante o tratamento com UNIFENITOIN, a fim de minimizar o desenvolvimento de hiperplasia gengival (aumento não inflamatório das gengivas produzido por fatores outros que a irritação local) e suas complicações.

Gravidez e amamentação
Diversos relatos sugerem que o uso de medicamentos antiepilépticos por mulheres epilépticas pode levar a efeitos teratogênicos (que causa malformação durante a gestação) em crianças nascidas destas mulheres. A maioria dos casos está relacionada à fenitoína e ao fenobarbital, que são os medicamentos para tratar a convulsão mais comumente indicados pelos médicos.
Relatos informais ou menos sistemáticos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os medicamentos anticonvulsivantes conhecidos. Uma relação causa-efeito definitiva não foi estabelecida uma vez que fatores genéticos ou a própria epilepsia podem ter papel importante na causa de anomalias (malformação) congênitas (ao nascimento).
A grande maioria das gestantes epilépticas tratadas com medicamento antiepiléptico tem bebês normais. Deve-se estar atento ao fato de que o tratamento antiepiléptico não deve ser interrompido em pacientes nas quais o medicamento previne a ocorrência de crises epilépticas de grande mal (que acometem todo o corpo), devido à alta possibilidade de antecipação do estado de mal epiléptico acompanhado de hipóxia (falta de oxigênio em um ou mais tecidos) e de risco de morte. Em casos particulares, nos quais a gravidade e frequência das crises são tais que a retirada do medicamento não representa ameaça séria ao paciente, deve-se considerar a interrupção do tratamento antes ou durante a gravidez, embora não exista segurança que mesmo crises epilépticas menores não representem algum perigo ao desenvolvimento do feto.
Riscos à gestante: durante a gravidez pode ocorrer um aumento na frequência das crises epilépticas em uma grande proporção de pacientes, devido a alterações farmacocinéticas da fenitoína. Por isso, recomenda-se um

monitoramento frequente dos níveis plasmáticos de fenitoína em mulheres grávidas como guia para um ajuste posológico adequado.
Contudo, após o parto, o paciente deverá verificar com seu médico a posologia a ser administrada.
Converse com seu médico, caso tenha epilepsia e tenha suspeita de gravidez. O médico deve aconselhar você durante a gravidez e avaliar a relação risco/benefício.
Pode ocorrer um distúrbio de sangramento grave (que implica em risco de morte) relacionado a níveis reduzidos de fatores de coagulação que dependem da vitamina K em recém-nascidos cujas mães usaram fenitoína durante a gravidez. Esta condição pode ser prevenida através do uso de vitamina K pela mãe antes do parto, e pelo recém-nascido após o parto.
Embora a fenitoína seja excretada no leite materno, há baixo risco aos recém-nascidos, desde que os níveis de fenitoína na mãe sejam mantidos dentro da faixa terapêutica (dose indicada para o tratamento).
Informe o seu médico se você está amamentando.

Populações especiais
Pacientes idosos
Pacientes idosos podem requerer doses menores. Converse com o seu médico.

Interações medicamentosas
- ácido valpróico: quando coadministrado com a fenitoína, o ácido valpróico reduz a concentração plasmática total de fenitoína. Além disso, o ácido valpróico aumenta a forma livre da fenitoína com possíveis sintomas de superdose [o ácido valpróico desloca a fenitoína de seus sítios de ligação às proteínas plasmáticas e reduz seu catabolismo hepático (do fígado)]. Portanto, recomenda-se monitoramento clínico e quando os níveis plasmáticos de fenitoína forem determinados, a forma livre deve ser avaliada. Os níveis de metabólitos do ácido valpróico podem ser aumentados no caso de uso concomitante com a fenitoína. Portanto, se você estiver sendo tratado com estes dois fármacos você deve ser cuidadosamente monitorado para sinais de hiperamonemia (excesso de amônia no organismo).
- azapropazona: a azapropazona aumenta o risco de toxicidade uma vez que o uso concomitante aumenta a quantidade da fenitoína no sangue. Informe ao seu médico, caso você também faça uso do medicamento azapropazona. O uso da azapropazona deve ser evitado nos pacientes que recebem tratamento com a fenitoína.
- barbituratos: informe ao seu médico, caso você faça uso de barbiturato, visto que os pacientes tratados com fenitoína e um barbiturato devem ser observados quanto aos sinais de intoxicação com fenitoína caso o barbiturato seja retirado.
- beclamida: casos individuais de leucopenia reversível foram associados com altas doses de beclamida (1,5 a 5 g por dia) em associação com outros anticonvulsivantes (medicamentos que tratam a convulsão) como barbitúricos e fenitoína. Informe ao seu médico se está fazendo uso de beclamida.
- ciprofloxacino: quando coadministrado com a fenitoína, pode levar a uma diminuição da concentração dos níveis de fenitoína no sangue.
- cloranfenicol: informe ao seu médico, caso você faça uso do medicamento cloranfenicol. Os pacientes recebendo simultaneamente fenitoína e cloranfenicol devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de intoxicação com a fenitoína, uma vez que o cloranfenicol reduz o metabolismo da fenitoína. A dose de anticonvulsivante deve ser reduzida, se necessário. A possibilidade de se usar um antibiótico alternativo deve ser considerada.
- corticosteroides: a fenitoína aumenta o *clearance* (eliminação) do corticosteroide reduzindo sua eficácia. A eficácia terapêutica do agente corticosteroide deve ser monitorada; pode ser necessário um aumento na dose do corticosteroide da ordem de 2 vezes ou mais durante tratamento combinado com a fenitoína. Recomenda-se monitoramento periódico dos níveis de fenitoína uma vez que doses maiores de fenitoína também podem ser necessárias, considerando que o corticosteroide pode aumentar ou reduzir os níveis de fenitoína.
- delavirdina: o uso em associação de delavirdina e fenitoína não é recomendado devido à redução da quantidade no sangue da delavirdina observados nesta situação, em decorrência da indução do metabolismo da delavirdina.
- **diltiazem:** quando coadministrado com a fenitoína este medicamento pode aumentar a concentração de fenitoína no sangue. Recomenda-se que a concentração plasmática de fenitoína seja monitorada.
- dissulfiram: este fármaco inibe o metabolismo hepático (no fígado) da fenitoína. Caso você faça uso de dissulfiram e fenitóina, converse com seu médico, pois ele deverá monitorá-lo. A redução da dose de fenitoína pode ser necessária em alguns pacientes.
- estatinas metabolizadas pelo CYP3A4, como em particular atorvastatina, sinvastatina, lovastatina, fluvastatina e cerivastatina: a fenitoína pode diminuir a eficácia destes medicamentos. Portanto, informe ao seu médico, caso faça uso destes medicamentos.

- fenilbutazona: este fármaco aumenta o risco de toxicidade com a fenitoína, uma vez que reduz o metabolismo hepático da fenitoína e altera a fixação às proteínas plasmáticas. Converse com seu médico, caso você faça uso de fenilbutazona e fenitóina, o médico irá monitorá-lo quanto aos sinais de intoxicação da fenitoína.
- fluoracila e/ou prodrogas (como tegafur, gimeracila e oteracila): quando coadministrados com a fenitoína podem aumentar a concentração plasmática da fenitoína.
- folatos: os folatos reduzem a eficácia da fenitoína. O uso concomitante do ácido fólico com a fenitoína resultou num aumento da frequência de crises convulsivas e na redução dos níveis de fenitoína em alguns pacientes. A fenitoína tem potencial de diminuir os níveis plasmáticos de folato e, portanto, deve ser evitada durante a gravidez.
- hidróxido de alumínio: a administração simultânea da fenitoína com hidróxido de alumínio pode acarretar na diminuição da concentração sérica (quantidade no sangue) da fenitoína.
- imatinibe: o uso concomitante de imatinibe e fenitoína reduz as concentrações plasmáticas do imatinibe devido à indução do seu metabolismo. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- irinotecano: o uso concomitante de irinotecano e fenitoína reduz a exposição ao irinotecano e ao seu metabólito ativo. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- isoniazida: informe ao seu médico, caso faça uso de isoniazida e fenitoína. Os pacientes recebendo ambos os fármacos devem ser rigorosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fenitoína.
- lidocaína: a lidocaína e a fenitoína pertencem à classe dos antiarrítmicos IB [medicamentos usados para arritmia (descompasso dos batimentos do coração)]. O uso concomitante pode resultar em depressão cardíaca aditiva. Além disso, existem evidências de que a fenitoína possa estimular o metabolismo no fígado da lidocaína resultando em uma redução da concentração sérica da lidocaína. O uso combinado deve ser administrado com cautela. O *status* cardíaco do paciente deve ser monitorado. Se possível, o tratamento concomitante deve ser evitado em pacientes com doença cardíaca conhecida.
- lopinavir: o uso concomitante de fenitoína e lopinavir pode resultar numa redução da concentração plasmática do lopinavir e pode causar redução na concentração da fenitoína. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- metotrexato: a administração concomitante de metotrexato e fenitoína reduz a eficácia da fenitoína devido à redução da sua absorção gástrica (no estômago). Além disso, há um aumento no risco de toxicidade do metotrexato. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- posaconazol: a coadministração com a fenitoína, pode resultar na redução da concentração de posaconazol e no aumento da concentração de fenitoína. O uso concomitante de fenitoína e posaconazol deve ser evitado a menos que o potencial benefício justifique claramente o potencial risco. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- quetiapina: a coadministração de quetiapina e fenitoína reduz a eficácia da quetiapina. Pode ser necessário aumentar as doses de quetiapina para manter o controle dos sintomas psicóticos nos pacientes recebendo tratamento combinado. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- salicilatos: altas doses de salicilatos podem aumentar a concentração da fenitoína livre (ativa) no plasma. Altas doses de salicilatos devem ser administradas com cautela a pacientes em tratamento com fenitoína, especialmente se os pacientes parecem propensos à intoxicação. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- sulfonamidas: podem aumentar os riscos de toxicidade da fenitoína. Pode ser necessária uma redução na dose de fenitoína durante tratamento concomitante. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- tacrolimo: quando estes fármacos são utilizados concomitantemente, os pacientes devem ser monitorados quanto à redução das concentrações plasmáticas do tacrolimo e consequente redução de sua eficácia. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- tipranavir: recomenda-se cautela quando a fenitoína for prescrita a pacientes que estejam recebendo tipranavir. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- voriconazol: a fenitoína, quando administrada concomitantemente com o voriconazol, induz o metabolismo do voriconazol reduzindo o metabolismo da fenitoína. Recomenda-se um monitoramento frequente das concentrações de fenitoína e dos eventos adversos relacionados a fenitoína durante a coadministração. A fenitoína pode ser coadministrada com o voriconazol, se a dose de manutenção do voriconazol for aumentada de 4 mg/kg para 5 mg/kg por via endovenosa a cada 12 horas, ou de 200 mg para 400 mg por via oral a cada 12 horas (100 mg para 200 mg oral a cada 12 horas em pacientes com menos de 40 kg). Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.
- erva de São João: o uso em associação com a fenitoína reduz a eficácia da fenitoína. O uso concomitante deve ser evitado. Caso o paciente continue o tratamento com Erva de São João durante terapia com a fenitoína, ele deve tomá-la de uma fonte confiável que assegure uma quantidade estável de ingrediente ativo. Além disso, os níveis de fenitoína devem ser monitorados e estabilizados e os sintomas de ausência de eficácia (aumento de crises epilépticas) devem ser cuidadosamente monitorados. Informe ao seu médico, caso você faça uso deste medicamento.

- etanol: a ingestão aguda de álcool pode aumentar as concentrações plasmáticas de fenitoína, enquanto que seu uso crônico pode diminuí-las. Os pacientes epilépticos que fazem uso crônico do álcool devem ser rigorosamente observados quanto ao decréscimo dos efeitos anticonvulsivantes. É necessário um acompanhamento rotineiro da concentração plasmática da fenitoína.

Interações entre preparações nutricionais/alimentação enteral
Relatos da literatura sugerem que pacientes que receberam preparações nutricionais enteral e/ou equivalentes de suplementos nutricionais têm níveis plasmáticos de fenitoína menores que os esperados. Portanto, sugere-se que UNIFENITOIN 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 T4. Também pode produzir valores menores que os normais para teste de metirapona ou dexametasona. A fenitoína pode causar níveis séricos aumentados de glicose, fosfatase alcalina e gama glutamil transpeptidase. Deve se ter cautela quando métodos imunoanalíticos forem utilizados para mensurar as concentrações plasmáticas de fenitoína.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Aspecto físico: solução límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Pacientes recebendo fenitoína devem ser alertados da importância de respeitarem estritamente o regime de dose prescrito.

Posologia
Quando for necessário efeito imediato, como nos controles de uma crise aguda e no estado de mal epiléptico, recomenda-se a forma injetável, preferencialmente pela via endovenosa. A interrupção do tratamento deve ser feita de forma gradual (ver item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?").
As recomendações para administração devem ser seguidas e cada injeção ou infusão endovenosa de fenitoína deve ser precedida e seguida de uma injeção de solução salina estéril através da mesma agulha ou catéter para evitar irritação venosa local devido à alcalinidade da solução (ver item 4 "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Instruções para administração de UNIFENITOIN injetável
Não é recomendada a adição da solução injetável de UNIFENITOIN a soluções para infusão endovenosa devido à sua baixa solubilidade e à consequente possibilidade de precipitação. Entretanto, alguns médicos sugerem que a infusão endovenosa seja razoável em diluição compatível, como forma de se evitar alguns efeitos adversos relacionados à aplicação endovenosa direta. A fenitoína é mais estável em soluções salinas, portanto, a solução de cloreto de sódio 0,9% deve ser a escolha no caso da necessidade de diluição do medicamento. As diluições com soluções glicosadas normalmente precipitam o produto e não estão indicadas.
A infusão deve ser realizada por curtos períodos utilizando filtro de 0,22 micras (utilizado entre o equipo e o paciente, para retirar os cristais que possivelmente tenham se formado em consequência de precipitação).

Segue abaixo a posologia de UNIFENITOIN por indicação terapêutica:
Uso adulto

Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 100 - 200 mg IM a cada 4 horas durante a cirurgia com continuidade no período pós-operatório. Dose usual de manutenção de 300 a 400 mg/dia (dose máxima de 600 mg/dia).
Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 100 mg três vezes ao dia, dose de manutenção usual de 300 – 400 mg/dia (dose máxima de 600 mg/dia).
Estado de mal epiléptico: dose de ataque de 10 – 15 mg/kg EV (não exceder 50 mg/min), seguido por dose de manutenção de 100 mg por via oral ou endovenosa a cada 6 a 8 horas.

Uso em crianças
Crianças com mais de 6 anos e adolescentes podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).
A administração intramuscular (IM) não está recomendada em crianças.
Crises convulsivas durante ou após neurocirurgia: tratamento e profilaxia: 5 mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300 mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8 mg/kg/dia. Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).
Crises convulsivas, crises tônico-clônicas generalizadas e crise parcial complexa (lobo psicomotor e temporal): 5 mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações, até um máximo de 300 mg/dia; a dose de manutenção usual é de 4 a 8 mg/kg/dia. Crianças com mais de 6 anos podem necessitar da dose mínima de adulto (300 mg/dia).
Estado de mal epiléptico: dose de ataque de 10 – 15 mg/kg por via endovenosa (não exceder 1 a 3 mg/kg/dia).

Populações especiais
Pacientes idosos: inicialmente 3 mg/kg/dia em doses divididas; a dose deve ser ajustada de acordo com as concentrações séricas de hidantoína e de acordo com a resposta do paciente.
A eliminação da fenitoína tende a diminuir com o aumento da idade. Portanto, pacientes idosos podem requerer doses menores.
Hipoalbuminemia: pacientes hipoalbuminêmicos (estado, cujo nível de albumina sérica está abaixo do normal) concentração de fenitoína sérica normal em pacientes não hipoalbuminêmicos = concentração de fenitoína sérica observada em pacientes hipoalbuminêmicos, dividido por 0,25 vezes a concentração de albumina mais 0,1.
Pacientes com doença hepática: pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com insuficiência hepática (redução da função do fígado); a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.
Pacientes obesos: a dose de ataque endovenosa deve ser calculada com base no peso corpóreo ideal mais 1,33 vezes o excesso de peso com relação ao peso ideal, considerando que a fenitoína é preferencialmente distribuída em gordura.
Gravidez: as necessidades de fenitoína são maiores durante a gravidez, requerendo um aumento na dose em algumas pacientes. Após o parto, a dose deve ser reduzida para evitar toxicidade.
Pacientes com insuficiência renal (redução da função dos rins): pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre em pacientes com doença renal; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.

Não há estudos dos efeitos de UNIFENITOIN administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via endovenosa ou intramuscular.

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

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

Não interromper ou modificar o tratamento sem o conhecimento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

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

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Sistema nervoso central
As manifestações mais comuns observadas com o uso de fenitoína estão relacionadas a este sistema e são normalmente relacionadas à dose. Estas incluem nistagmo (movimento não controlado, rápido e repetitivo do globo ocular), ataxia (falta de coordenação dos movimentos e equilíbrio), dificuldade na fala, redução na coordenação e confusão mental. Foram também observadas vertigem (tontura), insônia (dificuldade para dormir), nervosismo transitório, contração da musculatura e cefaleia (dor de cabeça). Foram também relatados raros casos de discinesia (movimentos sem controle e anormais do corpo) induzida por fenitoína, incluindo coreia (movimentos de convulsão), distonia (contrações sem controle dos músculos), tremor e asterixe (movimentos anormais que afetam principalmente as extremidades, tronco ou mandíbula), similares aqueles induzidos pela fenotiazina e outros fármacos neurolépticos.
Polineuropatia periférica (doença dos nervos periféricos múltiplos simultaneamente), predominantemente sensorial foi observada nos pacientes recebendo tratamento a longo prazo com a fenitoína.
Distúrbios cognitivos tais como comprometimento da memória, amnésia, distúrbios de atenção e afasia (perturbação da formulação e compreensão da linguagem).

Sistema gastrintestinal
Náusea (enjoo), vômitos, constipação (prisão de ventre), hepatite tóxica (inflamação do fígado) e dano hepático (do fígado).

Sistema tegumentar (pele e tecido subcutâneo)
Manifestações dermatológicas algumas vezes acompanhadas de febre incluíram *rash* (erupções cutâneas) morbiliforme e escarlatiniforme. O *rash* morbiliforme (semelhante ao sarampo) é o mais comum; outros tipos de dermatites são observados mais raramente. Outras formas mais graves que podem ser fatais incluíram dermatite bolhosa (manifestação com bolhas na pele), esfoliativa (alteração da pele acompanhada de descamação) ou purpúrica (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas roxas), lúpus eritematoso (doença multissistêmica autoimune), Síndrome de Stevens-Jonhson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e grandes áreas do corpo) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave com erupção generalizada na pele, bolhas rasas extensas e áreas de necrose) (ver item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Sistema hemopoiético (sangue)
Complicações hemopoiéticas (das células do sangue), algumas fatais, foram ocasionalmente relatadas em associação com o uso da fenitoína. Estas incluíram trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas), leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea. Embora tenham ocorrido macrocitose (aumento na quantidade de macrócitos no sangue) e anemia megaloblástica (com aumento na quantidade de megaloblastos), estas condições correspondem geralmente à terapia com ácido fólico. Foram relatados casos de linfadenopatia incluindo hiperplasia de nódulo linfático benigna, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin.

Sistema do tecido conectivo e musculoesquelético
Acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricose (crescimento excessivo de pelo em locais inadequados, como nas extremidades, cabeça e costas) e doença de Peyronie (caracterizada por endurecimento do pênis que pode causar uma deformidade dolorosa). Edema, descoloração e dor que ocorrem no local da injeção (descrito como "Síndrome da luva roxa") (ver item "6. Como devo usar este medicamento?" e item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?"). Osteopenia (fraqueza dos ossos, mas não tão intensa quanto a osteoporose), osteoporose (doença caracterizada por fragilidade dos ossos), fraturas e diminuição da densidade mineral óssea, em pacientes em tratamento de longo prazo com UNIFENITOIN.

Sistema cardiovascular
Parada cardíaca (do coração) e periarterite nodosa (inflamação que leva à morte celular e ocorre principalmente nas artérias onde podem ocorrer dilatação e rompimentos das mesmas) foram relatados com o tratamento oral de fenitoína. A rápida administração endovenosa de fenitoína pode resultar em hipotensão, bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) e outras disritmias.

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

A incidência dos eventos adversos tende a aumentar tanto em função do aumento da dose quanto do aumento da velocidade de infusão.
Os eventos clínicos adversos mais importantes causados pela administração endovenosa de fenitoína sódica são colapso cardiovascular e/ ou depressão do sistema nervoso central. Hipotensão pode ocorrer se o fármaco for administrado rapidamente pela via endovenosa.
Os eventos adversos clínicos mais comumente observados com o uso de fenitoína sódica em estudos clínicos foram: nistagmo (movimento involuntários dos olhos), vertigem (tontura), prurido (coceira), parestesia (sensações como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele), cefaleia, sonolência e ataxia (falta de coordenação dos movimentos). Com duas exceções, estes eventos são comumente associados à administração intravenosa da fenitoína. Parestesia e prurido, entretanto, foram muito mais frequentemente associados à administração endovenosa do que com a administração intramuscular de fenitoína sódica. Estas sensações, geralmente descritas como prurido, queimaduras ou formigamento não foram normalmente observadas no local da infusão. O local do desconforto variou, sendo a virilha mencionada mais frequentemente como o local envolvido.
Parestesia e prurido foram eventos transitórios que ocorreram dentro de alguns minutos após o início da infusão e que geralmente desapareceram 10 minutos após a infusão de UNIFENITOIN solução injetável. Alguns pacientes apresentaram sintomas durante horas. Estes eventos não aumentaram em gravidade com a administração repetida.
Eventos adversos ou alterações clínicas laboratoriais concomitantes sugerindo processo alérgico não foram observados.

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

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

A dose letal em pacientes pediátricos ainda não é conhecida.
A dose letal em adultos é estimada em 2 a 5 g. Os sintomas iniciais são: nistagmo, ataxia e disartria (dificuldade de articular as palavras). Outros sinais são: tremor, hiperreflexia (síndrome associada com danos à medula espinal), letargia (estado geral de lentidão, desatenção ou desinteresse), fala arrastada, náuseas, vômitos. O paciente pode tornar-se comatoso (em estado de coma) e hipotensivo (pressão baixa). A morte ocorre em decorrência da depressão respiratória e circulatória.
Existem variações acentuadas entre os indivíduos em relação aos níveis séricos de fenitoína em que pode ocorrer toxicidade. Diversas manifestações clínicas podem acontecer dependendo das concentrações de fenitoína no sangue. Entre elas temos o nistagmo, a ataxia, a disartria (dificuldade em falar) e letargia (lentidão). Caso qualquer manifestação dessa apareça, o médico deverá ser comunicado.
O tratamento não é específico já que não existe um antídoto conhecido.
O funcionamento adequado dos sistemas respiratório e circulatório deve ser cuidadosamente monitorado e, se necessário, deverão ser instituídas medidas de suporte adequadas.
Se o reflexo de vômito estiver ausente, as vias aéreas devem ser mantidas desobstruídas. Pode ser necessário o uso de oxigênio, vasopressores e ventilação assistida para depressões do SNC, respiratória e cardiovascular.
Finalmente, pode-se considerar o uso da hemodiálise uma vez que a fenitoína não é completamente ligada às proteínas plasmáticas (do sangue).
Transfusões sanguíneas totais têm sido utilizadas no tratamento de intoxicações severas em pacientes pediátricos.
Na superdose aguda, deve-se considerar a possibilidade da presença de outros depressores do SNC, incluindo o álcool.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Registro MS – 1.0497.0195

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Avenida Prefeito Olavo Gomes de Oliveira, 4550
Bairro São Cristovão
Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/11/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/11/2015	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
10/08/2015	0705581/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2015	0705581/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2015	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
12/02/2015	0134516/15-8	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	12/02/2015	0134516/15-8	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	12/05/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL
12/02/2015	0134414/15-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2015	0134414/15-5	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2015	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 50 mg/mL