

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METINAL – IDANTOINA compresse

METINAL - IDANTOINA L compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

METINAL – IDANTOINA compresse

Ogni compressa contiene:

fenitoina	50	mg
metilfenobarbitale	100	mg

METINAL - IDANTOINA L compresse

Ogni compressa contiene:

fenitoina	50	mg
metilfenobarbitale	50	mg
fenobarbitale	50	mg

Eccipienti con effetti noti:

Metinal-Idantoina L compresse: lattosio 60,9 mg, vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle crisi generalizzate (grande male) e delle crisi parziali, compresi gli equivalenti psicomotori, quando i singoli farmaci presi separatamente a dosi adeguate non diano risultati soddisfacenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Posologia

Secondo l'indicazione del medico, in soggetti adulti, 1-3 compresse al giorno dopo i pasti.

Metinal-Idantoina L è specialmente indicato nei casi in cui la contemporanea somministrazione di Luminale viene considerata indispensabile.

Può essere utile eseguire periodiche determinazioni dei livelli plasmatici di fenitoina.

Modo di somministrazione

Le compresse vanno prese dopo i pasti e con un po' di liquido.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Ipersensibilità ai prodotti idantoici e ai barbiturici. Porfiria. Leucopenia. Insufficienza epatica e renale. Insufficienza respiratoria. Gravi disturbi della conduzione cardiaca e del ritmo, gravi lesioni del miocardio. Soggetti intossicati da alcol, ipnotici, narcotici, analgesici e psicofarmaci.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La fenitoina può influenzare il metabolismo glucidico ed è stata descritta la comparsa di iperglicemia. Si consiglia cautela nel trattare pazienti diabetici.

La brusca sospensione della fenitoina nei pazienti epilettici può produrre uno stato di male epilettico. Quando, a giudizio del medico, si rende necessaria una riduzione di dose, una sospensione del trattamento o una sostituzione con altro medicamento anticonvulsivo, questo deve essere sempre fatto in modo graduale.

I barbiturici possono determinare assuefazione. E' consigliabile che non si faccia uso di alcol durante la loro somministrazione.

L'associazione con farmaci psicotropi richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione. Altrettanto può dirsi dell'associazione con antiistaminici.

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non devono essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti fenobarbitale e/o fenitoina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di questi ultimi (vedere paragrafo 4.5).

Persone anziane, pazienti con alterata funzione del fegato o affetti da gravi malattie metabolizzano più lentamente la fenitoina e quindi richiedono una posologia adeguata a queste condizioni: una piccola percentuale di individui può presentare un metabolismo più lento nei confronti di questo farmaco, a causa di una deficienza enzimatica di natura genetica.

Se durante il trattamento dovesse manifestarsi un ingrandimento delle linfoghiandole, si deve ricorrere ad altra medicazione anticonvulsiva.

I farmaci che controllano il grande male non sono efficaci per il piccolo male quindi, se le due condizioni sono presenti, è necessario ricorrere alla terapia combinata.

Con l'uso di Metinal-Idantoina e Metinal-Idantoina L sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN).

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS e TEN si ha nelle prime settimane di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con Metinal-Idantoina e Metinal-Idantoina L deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di Metinal-Idantoina e Metinal-idantoina L, Metinal-Idantoina e Metinal-idantoina L non devono essere più riutilizzati in questo paziente.

Casi di Lupus eritematoso sistemico indotti da farmaco sono stati riportati con l'utilizzo di fenitoina.

In questi casi si deve prendere in considerazione una terapia alternativa.

Il farmaco deve essere sospeso definitivamente in caso di comparsa di eruzione esfoliativa purpurea o bollosa. Se invece l'eruzione è di lieve entità (morbilliforme o scarlattiniforme) la terapia può essere ripresa dopo che l'eruzione è completamente scomparsa. Se l'eruzione si ripresenta con la ripresa della terapia, la prosecuzione del trattamento è controindicata.

Negli individui di origine thailandese o di origine cinese di etnia Han, la presenza dell'allele HLA-B* 1502 può essere associata con un aumento del rischio di sviluppare la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) in caso di trattamento con fenitoina. Se questi pazienti risultano positivi per l'allele HLA-B* 1502, l'uso della fenitoina deve essere preso in considerazione solo qualora i benefici siano ritenuti superiori ai rischi.

Nella popolazione caucasica e giapponese, la frequenza dell'allele HLA-B* 1502 è estremamente bassa e non è pertanto possibile al momento trarre conclusioni circa una correlazione di rischio. Non sono attualmente disponibili informazioni adeguate sulla correlazione di rischio in altre etnie.

Cautela si richiede inoltre nel trattare pazienti con turbe psichiche, con tendenze suicide, o con disposizione all'abuso di barbiturici o in quelli con debilitazione generale e malattie polmonari.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Metinal-Idantoina e Metinal-Idantoina L.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Durante il trattamento attenersi ad una dieta povera di sale, limitando comunque l'ingestione di liquidi.

Informazioni sugli eccipienti

Metinal-Idantoina L contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcuni farmaci (come la cumarina, gli anticoagulanti, il disulfiram, il fenilbutazone, il sulfafenazolo, l'isoniazide), inibiscono il metabolismo della fenitoina aumentandone l'attività e gli effetti secondari.

I barbiturici, invece, aumentano la velocità del metabolismo della fenitoina: questo effetto è variabile e non prevedibile.

Gli antidepressivi triciclici ad alte dosi possono favorire la comparsa di attacchi: il loro eventuale impiego richiede pertanto un adattamento posologico della fenitoina.

I risultati di alcuni esami di laboratorio (come il test al metopirone e quello dello iodio legato alle proteine) possono essere modificati dall'uso del medicinale.

In caso di trattamento protratto con barbiturici può manifestarsi un incremento della produzione enzimatica che può accelerare il metabolismo di alcuni farmaci (per es. anticoagulanti).

I livelli sierici di fenitoina e l'efficacia del fenobarbitale possono essere ridotti dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* che, pertanto, non devono essere somministrate in concomitanza con fenobarbitale e/o fenitoina. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di *Hypericum perforatum* i livelli ematici di fenobarbitale e/o fenitoina devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta.

I livelli ematici di fenobarbitale e/o fenitoina possono aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di fenobarbitale e/o fenitoina può necessitare di un aggiustamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Alle pazienti che possono iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica. La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza.

Gravidanza

Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico; quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratici la monoterapia ogni volta che sia possibile. Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici, che può avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poichè i barbiturici possono determinare sonnolenza, di ciò devono essere avvertiti i soggetti sotto trattamento nel caso che conducano veicoli di qualsiasi tipo o attendano ad operazioni richiedenti integrità di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni secondarie da fenitoina alle dosi consigliate sono relativamente rare.

Nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici, compresi Metinal-Idantoina e Metinal-Idantoina L, sono stati riportati casi di ideazione e comportamento suicidari.

Raramente possono manifestarsi reazioni di intolleranza. Queste possono comprendere eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), detta anche sindrome di ipersensibilità da anticonvulsivi, o sintomi come febbre, alterazioni della funzionalità epatica, fotosensibilità, gravi reazioni cutanee (come la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica) e disturbi a carico del rene o del midollo osseo.

Alcuni fenomeni gastroenterici come nausea, vomito, pirosi gastrica e stitichezza, possono essere evitati somministrando il farmaco durante o subito dopo i pasti.

Talora, possono comparire eruzioni cutanee (morbilliformi o scarlattiniformi), più rare le altre di tipo bolloso, esfoliativo e purpureo.

Sono stati riportati alcuni casi di agranulocitosi.

Data la possibilità di manifestazioni ematologiche (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia) si consigliano opportuni esami del sangue.

L'occasionale comparsa di macrocitosi o anemia megaloblastica può essere prevenuta o combattuta con somministrazione di acido folico.

In soggetti particolari, trattamenti prolungati con fenitoina possono determinare tumefazione gengivale; questo fenomeno può essere evitato o ridotto notevolmente di entità con una accurata pulizia della bocca e dei denti (ripetuta più volte al giorno), associata a delicati massaggi gengivali e ad alimentazione equilibrata con sufficiente apporto calorico e vitaminico.

E' consigliabile l'uso quotidiano di succo di limone o di altri agrumi.

Raramente possono verificarsi, con l'uso di barbiturici, disturbi digestivi, sonnolenza ed eruzioni cutanee su base allergica con o senza prurito e orticaria, specialmente in soggetti ipersensibili o con precedenti di asma bronchiale o edema angioneurotico.

A seguito dell'assunzione di fenobarbitale, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Cutanei: sono stati riportati casi sporadici di eritema multiforme, gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN - Sindrome di Lyell) sono state segnalate (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza: molto raro

Epato-biliari: casi sporadici di epatite tossica.

Ematologici: casi sporadici di leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e porpora.

Sistema nervoso centrale: in alcuni soggetti possono manifestarsi raramente: eccitazione, agitazione e delirio. Il trattamento prolungato con fenobarbital può dare luogo a osteomalacia, rachitismo e/o osteoporosi.

Sono stati riportati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con Metinal-Idantoina e Metinal-Idantoina L. Il meccanismo mediante

il quale Metinal-Idantoina e Metinal-Idantoina L influenzano il metabolismo osseo non è stato identificato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Sono segni di sovradosaggio alcune manifestazioni nervose come nistagmo, atassia, disturbi della parola, confusione mentale, vertigine, contrazioni muscolari e cefalea: queste manifestazioni tendono a scomparire spontaneamente riducendo la dose. Inoltre, può verificarsi coma.

Il trattamento dell'intossicazione acuta da barbiturici richiede una immediata lavanda gastrica, se le condizioni del paziente lo consentono.

Con la diuresi forzata e l'alcalinizzazione delle urine si può ottenere l'eliminazione del farmaco già assorbito.

Nei casi più gravi, ricorrere all'emodialisi e, se necessario, alla respirazione artificiale meccanica.

Utile la somministrazione di antibiotici allo scopo di controllare l'insorgenza di complicanze broncopolmonari.

Sono stati riportati casi di iperglicemia associati a sovradosaggio di fenitoina.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, fenitoina, associazioni

Codice ATC: N03AB52

Meccanismo d'azione

Metinal-Idantoina e Metinal-Idantoina L agiscono contro gli accessi convulsivi ed esercitano azione sedativa.

La fenitoina esercita un'attività antiepilettica senza causare depressione generale del S.N.C.: il meccanismo d'azione è un evidente effetto stabilizzante su tutte le membrane neuronali, come risultato diretto o indiretto sul movimento di ioni attraverso le membrane cellulari.

Il metilfenobarbitale è un barbiturico ad azione prolungata con proprietà anticonvulsivanti simili a quelle del fenobarbitale, rispetto al quale evidenzia un margine più ampio tra dose narcotica e dose antiepilettica.

Il fenobarbitale è un efficace ipnotico-sedativo che agisce principalmente sulla corteccia cerebrale deprimendo elettivamente i centri motori corticali ed anche i centri neurovegetativi del tronco cerebrale. Possiede inoltre proprietà spasmolitiche che ne consentono l'impiego negli stati spastici in genere.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fenitoina

Le caratteristiche farmacocinetiche sono notevolmente influenzate dalla sua limitata solubilità in acqua e dalla sua eliminazione dose-dipendente. La sua inattivazione da parte del sistema enzimatico microsomiale epatico è suscettibile all'inibizione da parte di altri farmaci.

L'assorbimento dopo somministrazione per via orale è lento, talora variabile.

Il picco di concentrazione si può raggiungere nel plasma fra le 2 e le 6 ore.

E' in gran parte (90% circa) legata alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina.

Il farmaco si distribuisce bene in tutti i tessuti.

La frazione legata nei tessuti, cervello compreso, è pressochè simile a quella nel plasma. Quindi il suo volume apparente di distribuzione è circa il 64% del peso corporeo, ma sarebbe di sette volte maggiore se calcolato sulla base del farmaco libero. La concentrazione nel liquor corrisponde alla frazione libera plasmatica.

Circa il 2% viene escreto invariato con le urine, il rimanente viene metabolizzato soprattutto dagli enzimi microsomiali epatici.

Metilfenobarbitale

E' incompletamente assorbito dal tratto gastrointestinale; è più solubile del fenobarbitale nei lipidi e viene demetilato a fenobarbitale a livello ematico.

Rispetto al fenobarbitale evidenzia un margine più ampio tra dose narcotica e dose antiepilettica. Alle dosi normali è privo di azione ipnotica.

Viene escreto, prevalentemente, per via renale.

Fenobarbitale

L'assorbimento orale del fenobarbitale è completo ma lento: la concentrazione ematica massima è raggiunta in 12-18 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 40-60% ed è dello stesso ordine di grandezza anche quello con altri tessuti, compreso il cervello.

Il volume di distribuzione è di circa 0,9 litri/kg.

L'emivita plasmatica è di circa 90 ore nell'adulto; un po' più breve e variabile nel bambino.

Il destino del farmaco è rappresentato prevalentemente dall'escrezione per via renale, fino al 25% pH-dipendente; il restante viene inattivato dal sistema enzimatico microsomiale epatico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

	<u>TOPO</u>	<u>RATTO</u>
DL ₅₀ Metinal-Idantoina	1,86 (1,0-3,2) cps/kg b.w.	4,9 (3,6-6,7) cps/kg b.w.
DL ₅₀ Metinal-Idantoina L	0,8 (0,56-1,20) cps/kg b.w.	3,2 (2,3-4,4) cps/kg b.w.
DL ₅₀ Fenobarbitale	-	>400 mg/kg b.w.
DL ₅₀ Metilfenobarbitale	-	>1600 mg/kg b.w.
DL ₅₀ Fenitoina	-	>800 mg/kg b.w.

Gli effetti tossici erano rappresentati da una sedazione dose-correlata alla quale si associavano, alle dosi più alte, disturbi del movimento e - negli animali venuti a morte - frequenti crisi apnoiche.

Metinal-Idantoina e Metinal-Idantoina L, quando somministrati a dosi ripetute per via orale nel ratto, alle dosi di 0,25 e 0,5 comp/kg/die (corrispondenti rispettivamente a 5 e 10 volte la dose terapeutica die) per 42 giorni, hanno presentato tossicità sistemica caratterizzata da mortalità, perdita di peso, ritardo di accrescimento, riduzione dell'attività motoria, proteinuria, chetonuria, ematuria, iperglicemia, alterazioni della creatininemia, della fosfatasi alcalina e della bilirubinemia totale, ipoproteinemia e ipocalcemia. Sono state anche osservate alterazioni del peso del rene e del surrene. Queste alterazioni rientrano nell'ambito di quelle descritte in letteratura e sono dose-dipendenti. Esse dipendono dalla associazione in quanto i principi attivi, quando somministrati singolarmente alla dose corrispondente a quella massima presente nell'associazione, sono risultati ben tollerati.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

METINAL – IDANTOINA compresse
amido di mais, magnesio stearato, talco

METINAL - IDANTOINA L compresse
lattosio, amido di mais, gelatina, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Metinal-Idantoina compresse: scatola da 30 compresse
in blister di PVC/alluminio

Metinal-Idantoina L compresse: scatola da 30 compresse
in blister di PVC/alluminio

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa 130 - Milano

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

a) Metinal-Idantoina compresse AIC 006432013

b) Metinal-Idantoina L compresse AIC 006432037

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23.06.52 (in commercio dal 1 gennaio 1955)

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO