

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AURANTIN 250 mg/5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene

Principio attivo: fenitoina sodica 250 mg.

Eccipienti con effetti noti: etanolo, sodio idrossido

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Aurantin parenterale è indicato per il controllo dello stato epilettico di tipo tonico-clonico (grande male) e per la prevenzione e il trattamento di crisi che compaiono durante o dopo interventi di neurochirurgia e/o gravi traumi cranici. Aurantin è impiegato nel trattamento di aritmie cardiache, quali aritmie ventricolari pericolose per la vita o aritmie secondarie causate da intossicazione da digitale, nei casi in cui non c'è stata risposta ad altri trattamenti antiaritmici disponibili o quando altri antiaritmici potrebbero non essere tollerati.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Stato epilettico

In un paziente con crisi epilettiche continue, raffrontate con le più comuni crisi a rapida ricorrenza tipo epilessia seriale, prima della somministrazione di Aurantin è raccomandato l'impiego endovenoso di diazepam a causa del suo rapido inizio di effetto.

Dopo somministrazione di diazepam in pazienti con crisi epilettiche continue e nel trattamento iniziale dell'epilessia seriale una dose di attacco da 10 mg/Kg a 15 mg/Kg di fenitoina deve essere iniettata per via endovenosa lenta ad una velocità non superiore a 50 mg/minuto (ciò richiede circa 20 minuti in un soggetto di 70 Kg). La dose di attacco deve essere seguita da dosi di mantenimento di 100 mg per via orale o endovenosa ogni 6-8 ore.

L'assorbimento orale di fenitoina nei neonati è inattendibile; tuttavia una dose di attacco da 15 mg/Kg a 20 mg/Kg di Aurantin per via endovenosa produce concentrazioni sieriche di fenitoina entro il range terapeutico generalmente accettato (10-20 mg/l). Il farmaco deve essere iniettato lentamente in vena alla velocità di 1-3 mg/Kg/minuto o ad una velocità non superiore a 50 mg/minuto (a seconda di quale sia più lenta).

La determinazione dei livelli plasmatici di fenitoina è consigliabile quando si impiega Aurantin per il trattamento dello stato epilettico e per la successiva definizione del dosaggio di mantenimento. Il livello clinicamente efficace è solitamente di 10-20 mg/l anche se alcuni casi di crisi tonico-cloniche possono essere controllati con livelli sierici inferiori.

La somministrazione intramuscolare non deve essere impiegata per il trattamento dello stato epilettico dal momento che, con tale via, il raggiungimento dei livelli di picco plasmatico può richiedere fino a 24 ore.

Aritmie cardiache

Somministrare inizialmente una dose da 3,5 mg/Kg a 5 mg/Kg per via endovenosa. Se necessario ripetere la dose una sola volta. La soluzione deve essere iniettata lentamente per via endovenosa ad una frequenza non superiore a 1 ml (50 mg) al minuto.

Dosaggio in popolazioni speciali

Pazienti con malattia renale o epatica: (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani (oltre 65 anni di età): la clearance della fenitoina è leggermente ridotta nei pazienti anziani e potrebbe essere necessario un dosaggio inferiore o una somministrazione meno frequente (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, nei pazienti anziani possono verificarsi complicazioni più facilmente.

Altre indicazioni

Non è possibile definire uno schema terapeutico valido per tutte le altre indicazioni. La via di somministrazione endovenosa è preferibile. I dosaggi e gli intervalli fra le somministrazioni saranno determinati a seconda delle necessità dei singoli pazienti. Devono essere tenuti in considerazione fattori quali precedenti terapie antiepilettiche, grado di controllo delle crisi, età e condizioni mediche generali del paziente. Nonostante il lento assorbimento di Aurantin quando iniettato intramuscolo, il suo impiego con questa via di somministrazione può essere appropriato in alcune condizioni.

Quando si rende necessaria per breve tempo la somministrazione intramuscolare in pazienti precedentemente stabilizzati con fenitoina per via orale, è essenziale effettuare appropriati aggiustamenti posologici per mantenere livelli sierici terapeutici. Una dose intramuscolare superiore del 50% a quella orale è necessaria per mantenere tali livelli. Quando si ritorna al trattamento orale, la dose deve essere ridotta del 50% rispetto alla dose orale iniziale allo scopo di evitare il raggiungimento di livelli sierici troppo elevati a causa del prolungato rilascio dalle sedi di iniezione intramuscolare.

In un paziente precedentemente non trattato con fenitoina, Aurantin può essere somministrato per via intramuscolare alla dose di 100-200 mg (2-4 ml) ad intervalli di circa 4 ore a scopo profilattico durante interventi di neurochirurgia e proseguito nel periodo postoperatorio per 48-72 ore.

La posologia deve essere successivamente ridotta fino a una dose di mantenimento di 300 mg e aggiustata in funzione dei livelli sierici.

Se il paziente richiede un periodo di trattamento con Aurantin per via intramuscolare superiore a una settimana, dovrebbero essere valutate vie di somministrazione alternative quali l'intubazione gastrica. Per periodi inferiori a una settimana, il paziente che interrompe la somministrazione intramuscolare dovrebbe ricevere la metà della dose orale iniziale per lo stesso periodo di tempo in cui è stato trattato per via intramuscolare con Aurantin. Il dosaggio dei livelli sierici è utile come guida a un appropriato aggiustamento della dose.

Bambini: posologia come per gli adulti. Tuttavia è stato dimostrato che i bambini tendono a metabolizzare la fenitoina più rapidamente di quanto avviene nell'adulto. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si definiscono i dosaggi. Il ricorso al monitoraggio dei livelli sierici di fenitoina può essere di particolare utilità in questi casi. Il farmaco deve essere iniettato lentamente in vena alla velocità di 1-3 mg/kg/minuto o ad una velocità non superiore a 50 mg/minuto (a seconda di quale sia più lenta).

Neonati: l'assorbimento orale di fenitoina nei neonati è incostante; tuttavia una dose di attacco di 15 mg/Kg -20 mg/Kg per via endovenosa produce concentrazioni sieriche di fenitoina entro il range terapeutico generalmente accettato (10-20 mg/l). Il farmaco deve essere iniettato lentamente in vena alla velocità di 1-3 mg/Kg/minuto.

Modo di somministrazione

Un'infusione rapida può essere associata a eventi cardiovascolari avversi (vedere paragrafo 4.4)

Quando possibile deve essere usata la fenitoina per via orale, a causa dei rischi di tossicità cardiaca e locale associati alla fenitoina per via endovenosa.

Aurantin non deve essere miscelato alle comuni soluzioni per infusione endovenosa e in particolare al destrosio e alle soluzioni contenenti destrosio a causa della potenziale formazione di precipitati (vedere paragrafo 6.2).

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre idantoine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione endoarteriosa deve essere evitata a causa dell'elevato pH del preparato.

A causa del suo effetto sull'automatismo ventricolare, la fenitoina è controindicata nella bradicardia sinusale, nel blocco seno-atriale, nel blocco atrioventricolare (AV) di secondo e terzo grado e nei pazienti con sindrome di Adams-Stokes.

Generalmente controindicato in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

La somministrazione concomitante di fenitoina e delavirdina è controindicata in considerazione della potenziale perdita di risposta virologica e possibile resistenza alla delavirdina o alla classe di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze Generali

Nell'adulto la somministrazione EV non deve superare i 50 mg/minuto, nel neonato e nel bambino, non deve superare la velocità di 1-3 mg/Kg/minuto o di 50 mg/minuto (a seconda di quale sia più lenta).

I segni più rilevanti di tossicità da uso endovenoso sono il collasso cardiovascolare e/o la depressione del sistema nervoso centrale.

La via IM non è raccomandata per il trattamento dello stato epilettico a causa del lento assorbimento. Con questa via di somministrazione non si possono raggiungere rapidamente livelli sierici terapeuticamente adeguati di fenitoina.

Il trattamento con farmaci antiepilettici non deve essere interrotto improvvisamente perché ciò può comportare un aumento di frequenza delle convulsioni, incluso lo stato epilettico. Qualora, a giudizio del medico, si presenti la necessità di una riduzione del dosaggio o di una interruzione del trattamento, oppure della sostituzione con un farmaco antiepilettico alternativo, ciò deve essere effettuato in modo graduale. Comunque, nel caso di reazione allergica o da ipersensibilità, può essere necessaria la sostituzione rapida con una terapia alternativa. In tale caso, la terapia alternativa deve essere effettuata con un farmaco antiepilettico non appartenente alla classe delle idantoine.

È stato osservato che una piccola percentuale di individui trattati con fenitoina metabolizza il farmaco più lentamente della norma e ciò sembra essere determinato geneticamente (polimorfismo).

A causa di un aumento della frazione di fenitoina non legata in pazienti con malattia renale o epatica o affetti da ipoalbuminemia, l'interpretazione delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina totale deve essere fatta con cautela. La concentrazione di fenitoina non legata può essere elevata in pazienti affetti da iperbilirubinemia. Le concentrazioni di fenitoina non legata potrebbero essere più utili in queste popolazioni di pazienti.

Suicidio

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 Aurantin.

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

Effetti cardiovascolari

Quando il farmaco è somministrato per via endovenosa troppo rapidamente, di solito compare ipotensione. Sono stati segnalati gravi reazioni cardiotossiche ed episodi letali con aritmie inclusa bradicardia, depressione della conduzione atriale e ventricolare e fibrillazione ventricolare. In alcuni casi, le aritmie cardiache hanno portato ad asistolia/arresto cardiaco e morte. Gravi complicanze sono state riscontrate soprattutto in anziani o in pazienti gravemente ammalati.

Eventi cardiaci indesiderati sono stati riportati anche negli adulti e nei bambini senza sottostante malattia cardiaca o comorbidità e a dosi e velocità di infusione consigliate. Pertanto, è necessario eseguire un attento monitoraggio cardiaco (compreso quello respiratorio) quando si somministrano dosi EV di carico di fenitoina. Può essere necessario ridurre la velocità o sospendere la somministrazione. La fenitoina deve essere usata con cautela nei pazienti con ipotensione e/o grave insufficienza miocardica.

Tossicità locale (compresa la sindrome del guanto color porpora)

Irritazione ed infiammazione dei tessuti molli si è manifestata nel sito di iniezione, con o senza stravaso di fenitoina EV.

Edema, decolorazione e dolore distale al sito di iniezione (descritti come sindrome del guanto color porpora) sono stati riportati a seguito di iniezione EV periferica di fenitoina. L'irritazione dei tessuti molli può variare da lieve tensione con dolenzia a necrosi estesa e sfaldamento cutaneo. La sindrome può non presentarsi per diversi giorni dopo l'iniezione. Benché la risoluzione dei sintomi possa essere spontanea, si sono verificate necrosi cutanea e ischemia dell'arto che hanno richiesto interventi quali fasciotomia, trapianto di cute e, in casi rari, amputazione.

Devono essere evitate somministrazioni improprie, comprese quelle per iniezione sottocutanea o perivascolare.

La somministrazione di fenitoina per via intramuscolare può provocare dolore, necrosi e formazione di ascessi nel sito di iniezione (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Sindrome da ipersensibilità o reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici

È stata segnalata sindrome da ipersensibilità (HSS) o reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) in pazienti che assumevano medicinali anticonvulsivanti, compresa fenitoina. Alcuni di questi eventi sono stati fatali o potenzialmente fatali.

La HSS/DRESS si presenta in genere, sebbene non esclusivamente, con febbre, rash e/o linfadenopatia in associazione con patologie che comportano il coinvolgimento di altri sistemi o organi, quali epatite, nefrite, anomalie ematologiche, miocardite, miosite o polmonite. I sintomi iniziali possono ricordare un'infezione virale acuta. Altre manifestazioni comuni comprendono artralgie, ittero, epatomegalia, leucocitosi ed eosinofilia. L'intervallo tra la prima esposizione al farmaco ed i sintomi di solito è da 2 a 4 settimane, ma questa sindrome è stata osservata in pazienti in trattamento con anticonvulsivanti da 3 mesi o più. Se si manifestano questi segni e sintomi, il paziente deve essere visitato immediatamente. La somministrazione di fenitoina deve essere interrotta se non è possibile stabilire un'eziologia alternativa dei segni e dei sintomi.

I pazienti che hanno un rischio maggiore di sviluppare HSS/DRESS sono i pazienti di colore, i pazienti che in passato hanno sviluppato questa sindrome (con la fenitoina o altri farmaci anticonvulsivanti), i pazienti con storia familiare per questa sindrome ed i pazienti immunodepressi. La sindrome è più grave negli individui precedentemente sensibilizzati.

Gravi reazioni dermatologiche

La fenitoina può causare rari, gravi eventi avversi quali la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) che può essere fatale. Sebbene gravi reazioni cutanee possano manifestarsi senza preavviso, i pazienti devono essere avvertiti della possibile comparsa di rash e altri sintomi di HSS/DRESS (vedere paragrafo 4.4 - Sindrome da ipersensibilità o reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici) e devono consultare il medico immediatamente in presenza di qualsiasi segno o sintomo indicativo. Il medico deve avvertire il paziente di interrompere il trattamento quando compare un rash. Se il rash è di media entità (tipo morbillo o scarlattina), la terapia può essere ripresa dopo che il rash è completamente scomparso. Se il rash ricompare dopo la ripresa del trattamento, il proseguimento della terapia con fenitoina è controindicato. Il rischio di gravi reazioni cutanee e di altre reazioni da ipersensibilità alla fenitoina può essere maggiore nei pazienti di colore.

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 esantema della cute progressivo spesso con vescicole o lesioni della mucosa) il trattamento con fenitoina 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 AURANTIN, AURANTIN non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

Studi in pazienti di discendenza cinese hanno evidenziato, in pazienti che usano un'altra carbamazepina, una stretta associazione tra il rischio di sviluppare SJS/TEN e la presenza dell'antigene leucocitario umano HLA-B*1502, una variante allelica ereditaria del gene HLA-B. Un numero limitato di dati suggerisce che il HLA-B*1502 può costituire un fattore di rischio per lo sviluppo della SJS/TEN in pazienti di discendenza asiatica che assumano farmaci associati a SJS/TEN, inclusa la fenitoina. Deve essere presa in considerazione la possibilità di evitare l'utilizzo di farmaci associati a SJS/TEN, inclusa la fenitoina, in pazienti HLA-B*1502 positivi quando sono disponibili terapie alternative equivalenti.

La letteratura suggerisce che la combinazione di fenitoina, irradiazione cranica e la graduale riduzione dei corticosteroidi può essere associata allo sviluppo di eritema multiforme e/o alla SJS e/o TEN.

Danno epatico

Il fegato è la sede principale di biotrasformazione della fenitoina.

Sono stati segnalati epatotossicità e danno epatico che, in rari casi, possono essere fatali.

Con la fenitoina sono stati segnalati casi di epatotossicità acuta, compresi casi non frequenti di insufficienza epatica acuta. Questi eventi si verificano in genere nei primi 2 mesi di trattamento e possono essere associati a HSS/DRESS (vedere paragrafo 4.4 – Sindrome da ipersensibilità o reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici). I pazienti con funzionalità epatica ridotta, i pazienti anziani o i pazienti gravemente ammalati possono mostrare segni precoci di tossicità.

Il decorso clinico dell'epatotossicità acuta da fenitoina varia dalla necessità di ricovero tempestivo all'exitus. Nei pazienti con epatotossicità acuta, il trattamento con fenitoina deve essere immediatamente sospeso e non deve essere ripreso.

Il rischio di epatotossicità e di altre reazioni da ipersensibilità alla fenitoina può essere maggiore nei pazienti di colore.

Sistema ematopoietico

Sono state occasionalmente riportate complicanze ematopoietiche associate alla somministrazione di fenitoina, alcune delle quali fatali. Queste hanno incluso trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi e pancitopenia con o senza soppressione del midollo osseo.

Vi sono state alcune segnalazioni indicanti una relazione tra fenitoina e la comparsa di linfadenopatie (localizzate o generalizzate) quali iperplasia linfonodale benigna, pseudolinfoma, linfoma e morbo di Hodgking. Sebbene non sia stata definita una relazione di causa ed effetto, la comparsa di linfadenopatia indica la necessità di differenziare tale condizione da altri tipi di patologia linfonodale. Il coinvolgimento linfonodale può verificarsi con o senza segni e sintomi che richiamano la HSS/DRESS (vedere paragrafo 4.4 - Sindrome da ipersensibilità o reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici). In tutti i casi di linfadenopatia è indicato un prolungato periodo di osservazione e ogni sforzo deve essere fatto per ottenere il controllo della crisi utilizzando farmaci anticonvulsivanti alternativi.

Si sono verificate anche macrocitosi e anemia megaloblastica.

Effetto sul sistema nervoso centrale

Livelli sierici di fenitoina al di sopra del range ottimale per un periodo prolungato di tempo possono produrre stati confusionali quali "delirio", "psicosi" o "encefalopatia" oppure, raramente, disfunzione cerebellare irreversibile e/o atrofia cerebellare. Di conseguenza, al primo segno di tossicità acuta, si raccomanda di dosare i livelli sierici del farmaco. Se i livelli sierici sono eccessivi è indicata la riduzione del dosaggio di fenitoina; se i sintomi persistono si raccomanda di interrompere la terapia con fenitoina.

La fenitoina può precipitare o aggravare le assenze e le crisi miocloniche.

Ulteriori informazioni

Può esserci un'ampia variabilità tra pazienti per quanto riguarda i livelli sierici di fenitoina con dosi equivalenti. In tali pazienti le determinazioni dei livelli sierici possono essere particolarmente utili. Il migliore controllo senza segni clinici di tossicità compare più spesso con livelli plasmatici tra 10 e 20 microgrammi/ml anche se alcuni casi di crisi tonico-cloniche possono essere controllati con più bassi livelli sierici di fenitoina.

La fenitoina è idrolizzata a livello epatico da un sistema enzimatico saturabile. Piccoli aumenti di dose possono determinare consistenti aumenti dei livelli sierici, quando questi sono al limite superiore.

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti fenitoina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica della fenitoina (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

PRECAUZIONI

Generali

La fenitoina ha un elevato legame proteico ed è estesamente metabolizzata a livello epatico. In pazienti con ridotta funzionalità epatica è richiesta una riduzione del dosaggio di mantenimento per impedire un eccessivo accumulo e la comparsa di tossicità. In caso di riduzione del legame proteico, come nel caso di uremia, i livelli sierici totali di fenitoina risulteranno diminuiti di conseguenza. Tuttavia, la concentrazione della quota libera di farmaco attiva farmacologicamente è improbabile che risulti alterata. Pertanto, in queste condizioni, il controllo terapeutico può essere raggiunto con livelli di fenitoina totale

inferiori al range normale di 10-20 mg/l. La posologia non deve eccedere il minimo necessario per il controllo delle crisi.

Effetto Metabolico

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

Determinazioni dei livelli sierici di fenitoina possono essere necessari per ottenere aggiustamenti posologici ottimali.

Donne in età fertile

La fenitoina può causare danni al feto se somministrata a una donna in gravidanza. L'esposizione prenatale alla fenitoina può aumentare i rischi di malformazioni congenite e di altri esiti avversi nello sviluppo (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 11 % vol di etanolo (alcol), ad es. fino a 440 mg per dose, equivalenti a 11,2 ml di birra, 4,7 ml di vino per dose.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La fenitoina si lega ampiamente alle proteine sieriche/plasmatiche ed è soggetta a spiazzamento competitivo. La fenitoina è metabolizzata dagli enzimi CYP2C9 e CYP2C19 del citocromo epatico (CYP) P450 ed è particolarmente sensibile alle interazioni con farmaci inibitori in quanto soggetta a metabolismo saturabile. L'inibizione del metabolismo può produrre aumenti significativi delle concentrazioni di fenitoina circolante e accentuare il rischio di tossicità da farmaco.

La fenitoina è un potente induttore degli enzimi epatici di metabolizzazione dei farmaci e può ridurre i livelli dei farmaci metabolizzati da questi enzimi.

Molti farmaci possono aumentare o diminuire i livelli sierici di fenitoina o possono essere influenzati dalla fenitoina. Le determinazioni dei livelli sierici di fenitoina sono particolarmente utili quando si sospettano possibili interazioni farmacologiche.

Di seguito sono elencate le interazioni farmacologiche che si verificano più comunemente.

Farmaci che possono aumentare i livelli sierici di fenitoina

Nella Tabella 1 sono riassunte le classi farmacologiche che possono aumentare i livelli sierici di fenitoina.

Tabella 1 Farmaci che possono aumentare i livelli sierici di fenitoina

Classi farmacologiche	Farmaci in ciascuna classe (esempi ^a)
Alcool (assunzione acuta)	
Analgesici/antinfiammatori	Azapropazone Fenilbutazone Salicilati
Anestetici	Alotano

Antibatterici	Cloramfenicolo Eritromicina Isoniazide Sulfadiazina Sulfametizolo Sulfametoxazolo-trimetoprim Sulfafenazolo Sulfisoxazolo Sulfonamidi Sultiamina
Anticonvulsivanti	Felbamato Oxcarbazepina Valproato di sodio Succinimidi Topiramato
Agenti antifungini	Amfotericina B Fluconazolo Itraconazolo Ketoconazolo Miconazolo Voriconazolo
Agenti antineoplastici	Fluorouracile Capecitabina
Benzodiazepine/farmaci psicotropi	Clordiazepossido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodone Viloxazina
Calcioantagonisti/agenti cardiovascolari	Amiodarone Dicumarolo Diltiazem Nifedipina Ticlopidina
H ₂ -antagonisti	Cimetidina
Inibitori della HMG-CoA reduttasi	Fluvastatina
Ormoni ³⁸	Estrogeni
Farmaci immunosoppressori	Tacrolimus
Ipoglicemizzanti orali	Tolbutamide
Inibitori della pompa protonica	Omeprazolo
Inibitori della ricaptazione della serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

^a Questo elenco non è da intendersi onnicomprensivo e esaustivo. Le informazioni sul singolo prodotto devono essere consultate.

Farmaci che possono diminuire i livelli sierici di fenitoina

Nella Tabella 2 sono riassunte le classi farmacologiche che possono diminuire i livelli plasmatici di fenitoina.

Tabella 2 Farmaci che possono diminuire i livelli plasmatici di fenitoina

Classi farmacologiche	Farmaci in ciascuna classe (esempi^a)
Alcool (assunzione acuta)	
Antibatterici	Rifampina Ciprofloxacina
Anticonvulsivanti	Vigabatrin Carbamazepina
Agenti antineoplastici	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorubicina Metotrexato
Antiretrovirali	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatatori	Teofillina
Agenti cardiovascolari	Reserpina
Acido folico	Acido folico
Iperglicemizzanti	Diazoxide
Erba di San Giovanni	Erba di San Giovanni

^a Questo elenco non è da intendersi onnicomprensivo e esaustivo. Le informazioni sul singolo prodotto devono essere consultate

Da uno studio di interazione tra nelfinavir e fenitoina somministrati entrambi per via orale è risultato che il nelfinavir ha ridotto i valori dell'AUC della fenitoina (totale) e della fenitoina libera, rispettivamente del 29% e del 28%. Durante la somministrazione concomitante con il nelfinavir, le concentrazioni di fenitoina devono pertanto essere monitorate, poiché il nelfinavir può ridurre le concentrazioni plasmatiche della fenitoina (vedere paragrafo 5.2).

Farmaci che possono aumentare o diminuire i livelli sierici di fenitoina

Nella Tabella 3 sono riassunte le classi farmacologiche che possono aumentare o diminuire i livelli sierici di fenitoina.

Tabella 3 Farmaci che possono aumentare o diminuire i livelli sierici di fenitoina

Classi farmacologiche	Farmaci in ciascuna classe (esempi^a)
Antibatterici	Ciprofloxacina
Anticonvulsivanti	Carbamazepina Fenobarbital Valproato di sodio Acido valproico
Agenti antineoplastici	
Farmaci psicotropi	Clordiazepossido Diazepam Fenotiazine
Alcuni antacidi	

^a Questo elenco non è da intendersi onnicomprensivo e esaustivo. Le informazioni sul singolo prodotto devono essere consultate

Farmaci i cui livelli sierici e/o effetti possono essere alterati dalla fenitoina

Nella Tabella 4 sono riassunte le classi farmacologiche i cui livelli sierici e/o effetti possono essere alterati dalla fenitoina.

Tabella 4 Farmaci i cui livelli sierici e/o effetti possono essere alterati dalla fenitoina

Classi farmacologiche	Farmaci in ciascuna classe (esempi ^a)
Antibatterici	Doxiciclina Rifampina Tetraciclina
Anticonvulsivanti	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valproato di sodio Acido valproico
Agenti antifungini	Azoli Posaconazolo Voriconazolo
Antielmintici	Albendazolo Praziquantel
Agenti antineoplastici	Teniposide
Antiretrovirali	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatatori	Teofillina
Calcioantagonisti/agenti cardiovascolari	Digitossina Digossina Disopiramide Mexiletina Nicardipina Nimodipina Nisoldipina Chinidina Verapamil
Corticosteroidi	
Anticoagulanti cumarinici	Warfarin
Ciclosporine	
Diuretici	Furosemide
Inibitori della HMG-CoA reduttasi	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Ormoni	Estrogeni Contraccettivi orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
Iperglicemizzanti	Diazossido
Bloccanti neuromuscolari	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgesici oppioidi	Metadone
Iperglicemizzanti orali	Clorpropamide

Classi farmacologiche	Farmaci in ciascuna classe (esempi ^a)
	Gliburide Tolbutamide
Agenti psicotropi/antidepressivi	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Acido Folico	Acido Folico

^a Questo elenco non è da intendersi onnicomprensivo e esaustivo. Le informazioni sul singolo prodotto devono essere consultate

Sebbene non sia una pura interazione farmacocinetica, gli antidepressivi triciclici e le fenotiazine possono scatenare crisi in pazienti suscettibili e può essere necessario aggiustare il dosaggio della fenitoina.

I livelli sierici di fenitoina 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 dovrebbero essere somministrate in concomitanza con fenitoina. L'effetto di induzione può persistere per almeno due 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 fenitoina devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta.

I livelli ematici di fenitoina potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di fenitoina potrebbe necessitare di un aggiustamento.

I livelli sierici sono particolarmente utili quando si sospetta una possibile interazione tra farmaci.

Interazioni con esami di laboratorio

La fenitoina può diminuire i livelli sierici delle proteine leganti iodio. La fenitoina può anche dar luogo a risposte inferiori alla norma per i test al desametasone o metirapone. La fenitoina può aumentare i livelli sierici di glucosio, fosfatasi alcalina, gamma glutamil transpeptidasi (GGT) e può modificare i test metabolici su calcio e su zucchero presenti nel sangue.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Negli studi sugli animali la fenitoina non ha determinato nessun effetto diretto sulla fertilità.

Gravidanza

La fenitoina attraversa la placenta.

Alle pazienti che potrebbero 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.

Considerando l'uso endovenoso di Aurantin nel trattamento dello stato epilettico in gravidanza, le seguenti informazioni devono essere considerate valutando i rischi e i benefici. I potenziali effetti dannosi dello stato epilettico sul feto, in particolare l'ipossia, richiedono tassativamente di controllare la condizione epilettica nel più breve tempo possibile.

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.

Esistono alcune evidenze che la fenitoina può indurre anomalie congenite nei neonati di un piccolo numero di pazienti epilettiche cosicché la fenitoina non dovrebbe essere usata come primo farmaco durante la gravidanza, soprattutto nella fase iniziale, a meno che nel giudizio del medico i potenziali benefici superino il rischio.

Oltre alle segnalazioni di aumentata incidenza di malformazioni, quali palatoschisi e malformazioni cardiache in figli di donne trattate con fenitoina e con altri antiepilettici, si sono avute segnalazioni di una sindrome fetale idantoïnica. Tale sindrome consiste in dismorfismo prenatale della faccia, ipoplasia digitale e ungueale, ritardato accrescimento prenatale, (inclusa microencefalia) e deficit mentale in bambini partoriti da donne trattate con fenitoina.

La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile.

Sono stati segnalati isolati casi di neoplasie, incluso neuroblastoma, in figli di madri trattate con fenitoina durante la gravidanza.

La fenitoina deve essere utilizzata nelle donne in età fertile e nelle donne in gravidanza solo se i benefici potenziali superano il rischio. Quando appropriato, il medico consiglierà alle donne in età fertile e alle donne in gravidanza opzioni terapeutiche alternative.

Un aumento di frequenza delle crisi in caso di gravidanza si verifica in una parte delle pazienti a seguito dell'alterato assorbimento o metabolizzazione della fenitoina. Periodiche misurazioni dei livelli sierici di fenitoina sono particolarmente utili per un adeguato aggiustamento posologico nel trattamento di pazienti epilettiche gravide. Tuttavia, nel postpartum sarà probabilmente indicato il ripristino della posologia originale. Sono stati segnalati difetti della coagulazione entro le prime 24 ore di vita in neonati partoriti da madri epilettiche in trattamento con fenitoina. La vitamina K ha dimostrato di prevenire o correggere tali difetti e può essere somministrata alla madre prima del parto e al neonato dopo la nascita.

Le donne in età fertile che non pianificano una gravidanza devono essere consigliate circa l'uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento. La fenitoina può annullare l'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

La fenitoina è teratogena nei ratti, nei topi e nei conigli.

Allattamento

Piccole quantità di fenitoina sono escrete nel latte materno.

La concentrazione di fenitoina nel latte materno è circa un terzo della corrispondente concentrazione plasmatica nella madre.

Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

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

Poiché il farmaco può determinare modificazioni dei tempi di reazione i pazienti devono essere avvertiti di non condurre veicoli o adoperare macchinari pericolosi, a meno che sia stato accertato che questo medicinale non influenza la capacità di svolgere tali attività.

4.8. Effetti indesiderati

Con la fenitoina sono state segnalate le seguenti reazioni avverse (frequenza non nota - non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

reazioni anafilattoidi e anafilassi.

Irritazione locale, infiammazione e dolenzia. Dopo iniezione sottocutanea o perivasale sono state segnalate necrosi e escare. L'iniezione sottocutanea o perivasale deve essere evitata. Nella sede di iniezione sono state segnalate irritazione e infiammazione con o senza fuoriuscita venosa di fenitoina.

Sono stati riportati anche edema, decolorazione e dolore distale al sito di iniezione (descritti come sindrome del guanto color porpora; vedere paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Tossicità locale [compresa la sindrome del guanto color porpora]).

Patologie cardiache: ipotensione che può provocare collasso cardiovascolare in casi gravi. Aritmie atriali e ventricolari, inclusa bradicardia, che in alcuni casi, hanno portato ad asistolia/arresto cardiaco e morte (vedere paragrafo 4.4 - Effetti cardiovascolari).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: alterazioni della funzione respiratoria incluso arresto respiratorio.

Patologie del sistema nervoso: Reazioni avverse in questo sistema sono comuni e in genere dose-dipendenti. Comprendono, nistagmo, atassia, disartria, coordinazione ridotta e confusione mentale. È stata segnalata atrofia cerebellare che sembra essere più probabile in situazioni di livelli elevati di fenitoina e/o di uso a lungo termine della fenitoina (vedere paragrafo 4.4 - Effetti sul sistema nervoso centrale).

Sono stati osservati anche vertigine, parestesie, capogiri, sonnolenza, insonnia, nervosismo transitorio, fascicolazioni e cefalea. Sono state anche segnalate crisi toniche. Sono stati anche riportati rari casi di discinesia indotta dalla fenitoina, comprendenti corea, distonia e tremori e asterissi, simili a quelli indotti dalla fenotiazina e da altri farmaci neurolettici. Alterazione del gusto (vedere paragrafo 4.4 - Effetti sul sistema nervoso centrale).

Una polineuropatia periferica sensoriale predominante è stata osservata nei pazienti che ricevevano terapia a base di fenitoina a lungo termine.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo: iperplasia gengivale

Patologie della cute e del sistema sottocutaneo: manifestazioni dermatologiche talora accompagnate da febbre con rash scarlattiniformi o morbilliformi. L'esantema morbilliforme è il più frequente. Altri tipi di dermatite sono osservati più raramente. Altre forme più gravi che possono essere fatali includevano dermatiti bollose, esfoliative o purpuriche, lupus eritematoso, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell).

Gravi reazioni cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrosi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate (vedere paragrafo 4.4 - Gravi reazioni dermatologiche).

Esami diagnostici:

Test di funzionalità tiroidea anormale.

Frequenza: molto rara

Patologie del sistema emolinfopoietico: vi sono state alcune segnalazioni indicanti una relazione tra fenitoina e la comparsa di linfadenopatie (localizzate o generalizzate) includenti iperplasia linfoghiandolare benigna, pseudolinfoma, linfoma e malattia di Hodgking. Sebbene non sia stata definita una relazione di causa ed effetto, la comparsa di linfadenopatia indica la necessità di differenziare tale condizione da altri tipi di patologia linfonodale. Il coinvolgimento linfonodale può verificarsi con o senza segni e sintomi che richiamano la malattia da siero con febbre, esantema e coinvolgimento epatico. In tutti i casi di linfadenopatia è indicato un prolungato periodo di osservazione e ogni sforzo deve essere fatto per ottenere il controllo della crisi utilizzando farmaci antiepilettici alternativi.

Patologie ematopoietiche: sono state occasionalmente riportate complicazioni ematopoietiche, alcune fatali, associate alla somministrazione di fenitoina. Queste hanno incluso trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi e pancitopenia con o senza soppressione del midollo osseo. Si sono verificate anche macrocitosi e anemia megaloblastica (vedere paragrafo 4.4 - Sistema ematopoietico).

Disturbi del sistema immunitario: HSS/DRESS (vedere paragrafo 4.4 - Sindrome da ipersensibilità o reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici), lupus eritematoso sistemico, periarterite nodosa e anomalie delle immunoglobuline.

Patologie gastrointestinali: insufficienza epatica acuta, epatite tossica, danno epatico, vomito, nausea e stipsi (vedere paragrafo 4.4 - Danno epatico).

Sono stati riportati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi, e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con AURANTIN. Il meccanismo mediante il quale AURANTIN influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.

Popolazione Pediatrica

Il profilo degli eventi avversi della fenitoina è generalmente simile tra adulti e bambini. L'iperplasia gengivale si manifesta più frequentemente in pazienti pediatriche e in pazienti con scarsa igiene orale.

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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non è nota la dose letale nel bambino. Nell'adulto la dose letale di fenitoina è stimata tra 2 g e 5 g. I sintomi iniziali sono: nistagmo, atassia e disartria; altri segni sono: tremore, iperreflessia, letargia, nausea e vomito. Il paziente può divenire comatoso e ipoteso. La morte avviene per depressione respiratoria e circolatoria.

Tentativi di correlare i livelli sierici del farmaco con gli effetti tossici hanno mostrato ampie variazioni interindividuali. Dosi fino a 25 volte quelle terapeutiche sono state assunte con raggiungimento di livelli plasmatici superiori a 100 mg/l e con completo recupero. Sono stati riportati casi irreversibili di disfunzione cerebellare e atrofia cerebellare.

Trattamento: il trattamento è aspecifico dal momento che non vi è nessun antidoto noto. Deve essere attentamente osservata l'adeguatezza del sistema respiratorio e circolatorio e devono essere adottate appropriate misure di supporto.

L'exanguino trasfusione totale è stata impiegata nel trattamento della grave intossicazione del bambino.

Nel sovradosaggio acuto dovrebbe essere tenuta presente la possibilità di altri deprimenti il sistema nervoso centrale (SNC), incluso l'alcool.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici derivati dell'idantoina.

Codice ATC: N03AB02

La fenitoina è un farmaco anticonvulsivante utile nel trattamento dell'epilessia. Il sito d'azione principale sembra essere la corteccia motoria, dove viene inibito lo scatenarsi dell'attività convulsivante.

La fenitoina, probabilmente facilitando l'efflusso di sodio dai neuroni, tende a stabilizzare la soglia di ipereccitabilità causata da stimoli eccessivi o da modifiche dell'ambiente in grado di ridurre il gradiente di sodio transmembrana. Ciò include la riduzione del potenziamento post-tetanico a livello sinaptico.

La perdita di potenziamento post-tetanico previene l'eventualità che i focolai di convulsione corticali si espandano alle aree corticali adiacenti. La fenitoina riduce l'attività massimale dei centri nervosi primari che sono responsabili della fase tonica delle convulsioni tonico-cloniche (grande male).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La fenitoina è un acido debole ed ha una limitata idrosolubilità anche nell'intestino. Dopo somministrazione orale, il composto viene sottoposto ad un assorbimento lento e piuttosto variabile. In seguito a somministrazione intramuscolo, l'assorbimento della fenitoina è più lento che in seguito a somministrazione orale, a causa della limitata idrosolubilità del composto e della possibilità della sua precipitazione al sito di iniezione.

Distribuzione

L'emivita plasmatica media della fenitoina nell'uomo è di 22 ore, con un range di 7 - 42 ore. La fenitoina ha un volume apparente di distribuzione pari a 0.6 l/Kg ed è altamente legato alle proteine plasmatiche (90%), specialmente all'albumina.

I livelli di fenitoina libera possono risultare alterati nei pazienti in cui le caratteristiche di legame alle proteine differiscono dalla norma.

La fenitoina si distribuisce nel liquido cerebrospinale (LCS), nella saliva, nel liquido seminale, nei liquidi gastrointestinali, nella bile e nel latte materno. La concentrazione di fenitoina nel LCS, nel cervello e nella saliva è simile al livello della fenitoina libera nel plasma.

Biotrasformazione

La fenitoina subisce una biotrasformazione a livello epatico tramite metabolismo ossidativo. La principale via metabolica consiste in una 4-idrossilazione, che dà luogo a circa l'80% di tutti i metaboliti. Il citocromo CYP2C9 svolge un ruolo primario nel metabolismo della fenitoina (90% della clearance intrinseca netta), mentre il citocromo CYP 2C19 svolge un ruolo minore in questo processo (10% della clearance intrinseca netta). Questo contributo relativo del CYP2C19 al metabolismo della fenitoina può comunque aumentare in presenza di concentrazioni maggiori di fenitoina.

Dal momento che i sistemi dei citocromi che intervengono nell'idrossilazione della fenitoina a livello epatico sono saturabili ad alte concentrazioni sieriche, piccoli incrementi del dosaggio di fenitoina possono prolungare l'emivita e dare luogo ad aumenti sostanziali dei livelli sierici, quando questi ultimi rientrano nel range terapeutico oppure sono al di sopra di tale range. È stato dimostrato che la clearance della fenitoina è impedita dagli inibitori del CYP2C9 come il fenilbutazone e il sulfafenazolo. È stato anche dimostrato che la clearance è ridotta nei pazienti a cui sono somministrati inibitori del citocromo CYP2C19, come la ticlopidina.

Eliminazione

La maggior parte del farmaco è escreto nella bile sotto forma di metaboliti inattivi che vengono poi riassorbiti dal tratto intestinale ed eliminati nell'urina in parte tramite filtrazione glomerulare, ma principalmente tramite secrezione tubulare. Meno del 5% di fenitoina viene escreto sotto forma di farmaco immodificato.

Qualora i pazienti passino da una terapia orale ad una somministrazione intramuscolare, può verificarsi una caduta dei livelli sierici di fenitoina. Tale caduta è causata da un assorbimento più lento che in seguito a somministrazione orale, a causa della scarsa idrosolubilità della fenitoina e della possibile precipitazione al sito di iniezione. La somministrazione endovenosa è la via preferita per un rapido ottenimento dei livelli sierici terapeutici.

Interazioni farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di nelfinavir compresse (1.250 mg due volte al giorno) e di fenitoina capsule (300 mg una volta al giorno) non ha alterato le concentrazioni plasmatiche del nelfinavir. Tuttavia, la somministrazione concomitante di nelfinavir ha ridotto i valori dell'AUC della fenitoina (totale) e della fenitoina libera, rispettivamente del 29% e del 28%.

Popolazioni speciali

Pazienti con malattia renale o epatica: (vedere paragrafo 4.4).

Età: la clearance della fenitoina tende a ridursi all'aumentare dell'età (riduzione del 20% in pazienti di età superiore ai 70 anni rispetto alla percentuale presente in pazienti di 20-30 anni). I requisiti di somministrazione della fenitoina sono altamente variabili e devono essere determinati caso per caso (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi

In uno studio di carcinogenicità transplacentale e in esemplari adulti, è stata somministrata fenitoina nella dieta a dosi da 30 a 600 ppm ai topi e a dosi da 240 a 2.400 ppm ai ratti. Alle dosi più elevate è stato osservato un aumento dei tumori epatocellulari nei topi e nei ratti. In ulteriori studi, i topi sono stati trattati con 10 mg/Kg, 25 mg/Kg o 45 mg/Kg e i ratti sono stati trattati con 25 mg/Kg, 50 mg/Kg o 100 mg/Kg nella dieta per 2 anni. Alla dose di 45 mg/Kg, nei topi i tumori epatocellulari sono aumentati. Non si sono osservati aumenti dell'incidenza di tumori nei ratti. Questi tumori dei roditori sono di significato clinico incerto.

Studi di genotossicità hanno mostrato che la fenitoina non è risultata mutagena nei batteri o nelle cellule di mammiferi *in vitro*. È clastogena *in vitro* ma non *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico, **alcol etilico**, **sodio idrossido**, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Aurantin non deve essere miscelato alle comuni soluzioni per infusione endovenosa e in particolare al destrosio e alle soluzioni contenenti destrosio a causa della potenziale formazione di precipitati. Il prodotto non deve essere usato se la soluzione presenta precipitati o è torbida.

6.3. Periodo di validità

36 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro tipo I con chiusura in gomma bromobutilica contenente 5 ml di soluzione. Confezione da 5 flaconcini.

Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione le sostanze per uso parenterale devono essere esaminate visivamente per quanto riguarda la presenza di materiale particolato e modificazioni del colore tutte le volte che è consentito dalla soluzione e dal contenitore.

Sia la soluzione non diluita sia la miscela di infusione possono essere somministrate a condizione che siano prive di torbidità e di precipitato.

La miscela di infusione diluita (fenitoina e soluzione salina) non deve essere refrigerata. Se la fenitoina parenterale non diluita viene refrigerata oppure congelata è probabile che si formi un precipitato; questo dovrebbe dissolversi se la soluzione viene posta nuovamente a temperatura ambiente e in questo caso il prodotto può ancora essere utilizzato. Potrebbe svilupparsi una lieve colorazione gialla.

Aurantin è impiegabile fin tanto che non presenta intorbidamento e precipitati. Dopo refrigerazione o congelamento può formarsi un precipitato che si dissolve mantenendo la soluzione a temperatura ambiente. Il prodotto è ancora utilizzabile. Deve essere utilizzata solo una soluzione limpida. La comparsa di una lieve colorazione gialla non modifica l'efficacia di questa soluzione.

Aurantin deve essere iniettato lentamente direttamente in una grossa vena mediante un grosso ago o un catetere endovenoso.

A causa del rischio di tossicità locale, la fenitoina EV deve essere somministrata direttamente in una grossa vena periferica o centrale, attraverso un catetere di grosso calibro. Prima della somministrazione, la potenza del catetere e.v. deve essere testata con soluzione fisiologica.

Ogni iniezione endovenosa di Aurantin deve essere seguita da una iniezione di soluzione fisiologica sterile attraverso lo stesso ago o catetere per evitare l'irritazione venosa locale dovuta all'alcalinità della soluzione (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Tossicità locale (compresa la sindrome del guanto color porpora).

Le infusioni continue devono essere evitate. L'aggiunta di Aurantin a soluzioni per infusione endovenosa non è raccomandata a causa di probabile cristallizzazione della fenitoina.

È essenziale il monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma e della pressione arteriosa. Deve essere disponibile una attrezzatura di rianimazione cardiaca. Il paziente deve essere sorvegliato per quanto riguarda la comparsa di depressione respiratoria. Se la somministrazione endovenosa di Aurantin non determina la cessazione dell'attacco epilettico deve essere considerato il ricorso ad altre misure, incluso l'anestesia generale.

Esclusivamente monouso. Dopo l'apertura, il prodotto inutilizzato deve essere eliminato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Established Medicine Italy S.r.l.

Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AURANTIN 250 mg/5 ml soluzione iniettabile A.I.C. n. 028823021.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15.11.1994/ Data del rinnovo più recente: 15.11.2009

10. DATI DI REVISIONE DEL TESTO