

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dintoina 100 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 100 mg di fenitoina sodica.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita contiene 9 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Dintoina è indicata per il controllo delle epilessie generalizzate primarie, escluso il piccolo male, e delle crisi parziali. Altre indicazioni: nevralgie trigeminali, alcune forme di aritmia cardiaca.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose ottimale di Dintoina deve essere determinata caso per caso e può essere utile eseguire periodiche determinazioni dei livelli plasmatici del farmaco. Una dose superiore a quella minima richiesta per prevenire le convulsioni non è consigliabile. Lo scopo ideale è il massimo effetto terapeutico con il minimo di effetti indesiderati. Una volta stabilita la dose utile, occorrono alcuni giorni per raggiungere un soddisfacente effetto anticonvulsivo. Se il paziente è stato trattato precedentemente con altre cure, la sostituzione con Dintoina deve essere fatta gradualmente in 6-7 giorni. La terapia dell'epilettico con Dintoina deve essere quotidiana ed ininterrotta.

##### Adulti

I pazienti che non hanno ricevuto in precedenza altri trattamenti possono iniziare con una compressa di Dintoina (da 100 mg) 3 volte al giorno ai pasti con almeno mezzo bicchiere d'acqua, adattando la dose a seconda della risposta individuale. Nella maggior parte degli adulti, un dosaggio soddisfacente di mantenimento è compreso fra le 3 e le 4 compresse al giorno. Un aumento a 6 compresse al giorno è possibile solo se necessario.

##### Bambini

La dose iniziale di Dintoina nei bambini è di 5 mg per chilogrammo di peso corporeo per giorno, suddivisa in 2 o 3 sottodosi uguali fra loro senza mai superare i 300 mg giornalieri. Il dosaggio successivo va adattato alla risposta individuale; la dose giornaliera consigliata è compresa fra i 4 e gli 8 mg per chilogrammo di peso corporeo. I bambini al di sopra dei 6 anni possono richiedere la dose minima dell'adulto.

Orientativamente:

Nei bambini oltre i 6 anni: 1/2-1 compressa per volta sino a 2-3 al giorno, sempre a stomaco pieno e con un po' d'acqua.

Al di sotto dei 6 anni: 1/2-1 compressa al giorno, polverizzata o mescolata con zucchero, marmellata o miele in 2-3 assunzioni dopo i pasti.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Stati di ipersensibilità ai prodotti idantoinici.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Avvertenze generali

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. Fenitoina può determinare o aggravare crisi di assenza e crisi miocloniche.

##### Effetti da brusca sospensione

La brusca sospensione di fenitoina sodica nei pazienti epilettici può produrre uno stato di male epilettico. Qualora a giudizio del medico si rendesse necessaria una riduzione di dose, una sospensione del trattamento o una sostituzione con altro medicamento anticonvulsivo, ciò dovrà essere sempre fatto in modo graduale.

##### 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 Dintoina. Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari 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.

##### Reazioni cutanee

In caso di comparsa di eruzione esfoliativa purpurea o bollosa il farmaco deve essere sospeso definitivamente. 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.

Con l'uso di Dintoina 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 Dintoina 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 Dintoina, il farmaco non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

Il trattamento con fenitoina può essere associato ad un aumento del rischio di sviluppare la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) nella popolazione dell'etnia Thai/Han Cinese positivi all'HLA-B\*1502. Se questi pazienti sono riconosciuti positivi all'HLA-B\*1502, l'uso di fenitoina dovrebbe essere valutato solo se i benefici sono considerati superiori ai rischi. Nella popolazione Caucasica e Giapponese la frequenza dell'allele HLA-B\*1502 è estremamente ridotta e quindi non è possibile ad oggi stabilire un rischio associato. Un'adeguata informazione sul rischio associato in altre etnie non è attualmente disponibile.

In caso di reazioni cutanee i pazienti dovrebbero essere valutati per evidenziare possibili segni e sintomi di una reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici.

##### Reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici

Una reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) si può manifestare in pazienti che prendono farmaci anticonvulsivanti, inclusa la fenitoina. Alcuni di questi eventi sono stati fatali o potenzialmente fatali. La sindrome DRESS si presenta abitualmente, ma non esclusivamente, con febbre, rash cutaneo e/o linfadenopatia, in associazione a coinvolgimento di vari organi. Eosinofilia è spesso presente. Se si manifestano questi sintomi, il paziente deve essere visitato immediatamente e la somministrazione di fenitoina deve essere interrotta se non è possibile stabilire un'eziologia alternativa dei segni e dei sintomi.

### Linfoadenopatia

Se durante il trattamento con Dintoina si manifestasse un ingrandimento delle linfoghiandole, si dovrà ricorrere ad altra medicazione anticonvulsiva.

### Popolazioni speciali

Nel bambino si raccomanda la valutazione del metabolismo calcico-fosforico e della opportunità di somministrare vitamina D.

Persone anziane, pazienti con alterata funzionalità epatica o affetti da gravi malattie, metabolizzano più lentamente la fenitoina sodica 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.

### Ulteriori informazioni

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 di fenitoina (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene 9 mg di sodio per compressa equivalente a 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Alcuni farmaci come cumarina, anticoagulanti, cimetidina, cloramfenicolo, disulfiram, fenilbutazone, sulfafenazolo e isoniazide, inibendo il metabolismo della fenitoina sodica ne aumentano l'attività e gli effetti secondari.

Fenitoina può aumentare il metabolismo di corticosteroidi. Fenitoina può diminuire l'efficacia dei contraccettivi orali.

I barbiturici, invece, aumentano la velocità del metabolismo della fenitoina sodica: 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 sodica.

Teofillina e carbamezepina possono diminuire la concentrazione plasmatica di 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 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 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 risultati di alcuni esami di laboratorio (come il test al metopirone e quello dello iodio legato alle proteine) possono essere modificati dalla Dintoina.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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.

Il rischio di effetti 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 pratichi 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 potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

#### Allattamento

La fenitoina sodica passa nel latte materno e quindi l'allattamento al seno durante il trattamento con Dintoina richiede una attenta valutazione dei vantaggi e dei rischi 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 di ciò devono essere avvertiti coloro che potrebbero condurre veicoli di qualunque tipo o attendere ad operazioni richiedenti normalità del grado di vigilanza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati da fenitoina sodica, alle dosi consigliate, sono relativamente rari.

Di seguito vengono riportati gli effetti indesiderati suddivisi in base alla classificazione per sistemi e organi:

##### Patologie epatobiliari

Sono stati riportati casi rari di epatite.

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate con frequenza molto rara (vedere paragrafo 4.4).

Si può manifestare (con una frequenza non nota sulla base dei dati disponibili) anche una reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

Talora, specie nei bambini e nei giovani adulti, possono comparire eruzioni cutanee morbilliformi o scarlattiniformi; più raramente di tipo bolloso, esfoliativo e purpureo.

##### Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono stati riportati casi rari 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.

##### Patologie gastrointestinali

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

In soggetti particolari, trattamenti prolungati con fenitoina sodica 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. È consigliabile l'uso quotidiano di succo di limone o di altro agrume.

##### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

##### Esami diagnostici

Sono stati riportati casi di diminuzione della densità minerale ossea.

##### Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi della fenitoina è generalmente simile tra bambini e adulti. Nei pazienti pediatrici e nei pazienti con scarsa igiene orale si verifica più frequentemente l'iperplasia gengivale.

### 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**

Segni di iperdosaggio: nistagmo, atassia, sonnolenza, cefalea, vomito, disturbi della parola, confusione mentale, vertigini, contrazioni muscolari.

Interventi d'emergenza: lavanda gastrica o vomito provocato e terapia sintomatica, ossigeno, assistenza respiratoria, emodialisi. Trasfusione in caso di grave intossicazione nei bambini.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati dell'idantoina – fenitoina, codice ATC: N03AB02.

La Dintoina è un anticonvulsivante che agisce impedendo la propagazione delle onde elettriche anormali dal focus, come dimostrano sia le esperienze sull'animale sia i dati clinici (scomparsa delle manifestazioni epilettiche in soggetti con persistenza delle evidenze EEG delle scariche). L'azione si esplica probabilmente su tutto il SNC; infatti anche il tetano ipocalcemico può essere soppresso dalla fenitoina.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Concentrazioni plasmatiche terapeutiche (10-20 mcg/ml) si ottengono in media con somministrazione di 6 mg/kg in terapia di mantenimento.

Concentrazioni plasmatiche 30 mcg/ml corrispondono ad effetti collaterali obiettivi, specie a livello del SNC (nistagmo, atassia ecc.).

Emivita plasmatica media: 18-22 ore. L'emivita tende a diminuire nei trattamenti prolungati.

La Dintoina si lega per circa il 90% alle proteine plasmatiche. Viene metabolizzata dal sistema microsomiale epatico, la maggior parte per idrossilazione con formazione del paraidrossifenilderivato.

La sua eliminazione avviene prevalentemente, in forma coniugata, per via urinaria.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

DL<sub>50</sub> i.p.: topo 200 mg/kg, ratto 280-500 mg/kg.

DL<sub>50</sub> i.v.: ratto 160 mg/kg, coniglio 125 mg/kg, cane 90 mg/kg.

Dose minima letale per os nel ratto: 2200 mg/kg.

È accertato il passaggio transplacentare della fenitoina sodica che negli animali di laboratorio ha provocato effetti embrio-feto-tossici e teratogeni (5-25 mg/kg nel 1° periodo di gravidanza: aumento dei riassorbimenti fetali ed anomalie scheletriche).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Talco

Silice colloidale anidra

Acido stearico

Carbossimetilcellulosa sodica

Sodio amido glicolato (tipo A)

*Rivestimento:*

Idrossipropilcellulosa

Emulsione siliconica.

## **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**

Blister di PVC e alluminio.  
Astuccio da 30 compresse rivestite.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.  
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**

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. – Via Matteo Civitali, 1 – Milano.

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dintoina “100 mg compresse rivestite” 30 compresse      A.I.C. n. 002129017

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 1949  
Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**