

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dintoinale 100 mg + 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di fenitoina sodica e 40 mg di metilfenobarbitale.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dintoinale è indicato nel trattamento delle crisi generalizzate primarie (grande male) e delle crisi parziali compresi gli equivalenti psicomotori quando ciascuno dei due farmaci presi separatamente a dosi adeguate non dia risultati soddisfacenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dintoinale va sostituito gradualmente in 6-7 giorni agli altri antiepilettici, eccezion fatta per Dintoina cui può essere sostituito bruscamente.

La dose ottimale deve essere determinata caso per caso, in modo da ottenere il massimo effetto terapeutico con il minimo di effetti secondari.

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

Adulti: la dose media è di 1 compressa per volta ingerita con regolarità durante o dopo ognuno dei 3 pasti con almeno mezzo bicchiere d'acqua.

Raramente ne occorre una quarta la sera. Eccezionale l'uso di 5-6 compresse.

Bambini: oltre i 6 anni (a giudizio del medico in rapporto con l'età, il peso corporeo e la gravità del male) 1/2-1 compressa per volta 2-3 volte al giorno, sempre a stomaco pieno e con acqua.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità ai prodotti idantoinici e ai barbiturici. Inoltre: porfiria, insufficienza epatica e renale, insufficienza respiratoria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali

Il metilfenobarbitale può dar luogo ad assuefazione.

Dintoinale va usato con cautela nei pazienti che ricevono farmaci psicotropi, analgesici, sedativi, ipnotici, antidepressivi, anestetici, antiistaminici e nei soggetti con tendenze suicida o con disposizione all'abuso di barbiturici o in quelli con debilitazione generale e malattie polmonari.

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 del Dintoinale nei pazienti epilettici può indurre 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, questo deve essere 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 Dintoinale. 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 (morbilloforme 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 Dintoinale 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 Dintoinale 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 Dintoinale, 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'etiologia alternativa dei segni e dei sintomi.

Linfoadenopatia

Se durante il trattamento con Dintoinale 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 e fenobarbitale a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di fenitoina e fenobarbitale (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

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

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 dovrebbero essere somministrate in concomitanza con fenitoina e fenobarbitale. 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 e fenobarbitale devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta.

I livelli ematici di fenitoina e fenobarbitale potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. I dosaggi di fenitoina e fenobarbitale potrebbero 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 fenitoina sodica.

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 ed i barbiturici passano nel latte materno e quindi l'allattamento al seno durante il trattamento con Dintoinale 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 tossica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati riportati casi rari di eritema multiforme. 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).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono stati riportati rari casi di leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e porpora.

Data la possibilità di manifestazioni ematologiche (agranulocitosi, porpora, trombocitopenia, leucopenia e 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.

Disturbi psichiatrici

In alcuni soggetti possono manifestarsi raramente eccitazione, agitazione e delirio.

Patologie del sistema nervoso

Nei pazienti pediatrici possono verificarsi manifestazioni di iperattività.

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 Dintoinale. Il meccanismo mediante il quale Dintoinale 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.

Il metilfenobarbitale è generalmente ben tollerato.

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

Patologie del sistema nervoso

Leggera sonnolenza. Solo a dosi elevate il metilfenobarbitale può produrre sonnolenza e disturbi di deambulazione. Questi effetti sono simili a quelli del fenobarbitale ma meno marcati e più facilmente regredibili.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Vertigine.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raramente, eruzioni cutanee.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati dell'idantoina – fenitoina, associazioni.

Codice ATC: N03AB52.

Fenitoina sodica

La fenitoina sodica è un anticonvulsivante non ipnotico che agisce impedendo la propagazione delle onde elettriche anormali dal focus.

La fenitoina 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.

Metilfenobarbitale

Il metilfenobarbitale è un barbiturico a lunga durata d'azione, la cui attività anticonvulsivante si esplica a dosi non ipnotiche, innalzando la soglia di eccitabilità dei neuroni. Le sue proprietà farmacotossicologiche e terapeutiche sono del tutto assimilabili a quelle del fenobarbitale, nel quale il metilfenobarbitale si trasforma per demetilazione a livello microsomiale epatico.

Il fenobarbitale, derivato dalla demetilazione del metilfenobarbitale si trova legato alle proteine plasmatiche per il 40% circa.

Il 25-35% del fenobarbitale presente nel sangue viene escreto come tale per via urinaria. Il rimanente viene metabolizzato nel fegato per idrossilazione, con formazione di un paraidrossifenilderivato inattivo, eliminato per via urinaria come tale o coniugato.

Associazione (Dintoinale)

L'associazione della fenitoina con fenobarbitale aumenta la protezione verso l'elettroshock massimale: l'attività si manifesta infatti a livelli cerebrali di fenitoina inferiori a quelli occorrenti con fenitoina da sola.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fenitoina sodica

Concentrazioni plasmatiche terapeutiche (10-20 mcg/ml) si ottengono in media con somministrazioni 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.

Metilfenobarbitale

Concentrazioni plasmatiche terapeutiche: 15-30 mcg/ml; tossiche: 40 mcg/ml. Semivita molto lunga: circa 90 ore nell'adulto, più breve nel bambino.

Associazione (Dintoinale)

Nei trattamenti cronici con l'associazione (Dintoinale) i livelli plasmatici e cerebrali di fenitoina sono tendenzialmente più bassi che con fenitoina da sola alla stessa dose; il contrario avviene per il fenobarbitale, i cui livelli risultano complessivamente aumentati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Associazione (Dintoinale)

DL₅₀ topo: 221 mg/kg os, 182 mg/kg i.p.

DL₅₀ ratto: 1053 mg/kg os.

Ben tollerato nei ratti e nei cani per 14 settimane, fino a dosi di 80 mg/kg (tranne casi di diminuzione del numero di leucociti).

Qualche effetto embriotossico a 80 mg/kg (dose 12-16 volte superiore a quella terapeutica).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais
Silice colloidale
Magnesio stearato
Polivinilpirrolidone
Talco.

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.

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

Dintoinale “100 mg + 40 mg compresse” 30 compresse A.I.C. n. 002851018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 aprile 1950

Data del rinnovo più recente: 30 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco