

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fenitoina Hikma 50 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 50 mg di fenitoina sodica, equivalenti a 46 mg di fenitoina.
Ogni fiala da 5 ml contiene 250 mg di fenitoina sodica, equivalenti a 230 mg di fenitoina.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni fiala da 5ml contiene:

etanolo (394 mg)

glicole propilenico (2072 mg)

sodio (0,517 mg - 0,776 mg)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida e incolore con pH compreso tra 11,5 e 12,1.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Stato di male epilettico e crisi convulsive
- Profilassi delle convulsioni che si manifestano in occasione di interventi neurochirurgici.

N.B.

La fenitoina non è efficace nello stato di male epilettico non convulsivo o per la profilassi e il trattamento delle convulsioni febbrili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Istruzioni di dosaggio

L'ambito terapeutico della concentrazione plasmatica è generalmente compreso tra 10 e 20 microgrammi/ml di fenitoina; concentrazioni superiori a 25 microgrammi/ml di fenitoina possono rientrare nell'ambito tossico.

Stato epilettico e serie di convulsioni

Sono essenziali il monitoraggio continuo dell'ECG, della pressione arteriosa e dello stato neurologico e la determinazione regolare delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

Inoltre, si raccomanda di tenere a disposizione le attrezzature necessarie per la rianimazione.

Adulti e adolescenti sopra i 12 anni di età

La dose iniziale è di 1 fiala di Fenitoina Hikma (equivalente a 230 mg di fenitoina), somministrata con una velocità massima di 0,5 ml/min (equivalente a 23 mg di fenitoina al minuto). Se le convulsioni non si arrestano dopo 20 - 30 minuti, la dose può essere ripetuta.

Se le convulsioni si arrestano, può essere somministrata una dose di 1 fiala di Fenitoina Hikma (equivalente a 230 mg di fenitoina) ogni 1,5 - 6 ore fino a una dose massima giornaliera di 17 mg/kg di peso corporeo (o 6 fiale – equivalenti a 1380 mg di fenitoina), per ottenere una rapida saturazione.

Alla dose massima giornaliera di 17 mg/kg di peso corporeo, ciò equivale a

<i>Peso corporeo</i>	<i>Fiale</i>	<i>Fenitoina</i>
41 kg	3	690 mg
54 kg	4	920 mg
68 kg	5	1150 mg
81 kg	6	1380 mg

Bambini fino ai 12 anni di età

Il giorno 1, la dose massima giornaliera è di 30 mg/kg di peso corporeo, il giorno 2 è di 20 mg/kg di peso corporeo, il giorno 3 è di 10 mg/kg di peso corporeo. La velocità massima di iniezione è di 1 mg/kg di peso corporeo al minuto.

Giorno 1

Alla dose massima giornaliera di 30 mg/kg di peso corporeo, ciò equivale a

<i>Peso corporeo</i>	<i>Fiale</i>	<i>Fenitoina</i>
8 kg	1	230 mg
15 kg	2	460 mg
23 kg	3	690 mg
31 kg	4	920 mg
38 kg	5	1150 mg
46 kg	6	1380 mg

Giorno 2

Alla dose massima giornaliera di 20 mg/kg di peso corporeo, ciò equivale a

<i>Peso corporeo</i>	<i>Fiale</i>	<i>Fenitoina</i>
12 kg	1	230 mg
23 kg	2	460 mg
35 kg	3	690 mg
46 kg	4	920 mg

Giorno 3

Alla dose massima giornaliera di 10 mg/kg di peso corporeo, ciò equivale a

<i>Peso corporeo</i>	<i>Fiale</i>	<i>Fenitoina</i>
23 kg	1	230 mg
46 kg	2	460 mg

Profilassi delle convulsioni

Gli adulti e gli adolescenti sopra i 12 anni di età ricevono ogni giorno da 1 a 2 fiale di Fenitoina Hikma (equivalenti a 230 - 460 mg di fenitoina) a una velocità massima di iniezione di 0,5 ml/min (equivalenti a 23 mg di fenitoina al minuto).

I bambini fino ai 12 anni di età ricevono 5 - 6 mg/kg di peso corporeo. La velocità di iniezione viene ridotta in base al peso e all'età del bambino.

Alla dose giornaliera di 5 mg/kg di peso corporeo, ciò equivale a

<i>Peso corporeo</i>	<i>ml</i>	<i>Fenitoina</i>
9 kg	1	46 mg
18 kg	2	92 mg
28 kg	3	138 mg
37 kg	4	184 mg
46 kg	5	230 mg

Alla dose giornaliera di 6 mg/kg di peso corporeo, ciò equivale a

<i>Peso corporeo</i>	<i>ml</i>	<i>Fenitoina</i>
8 kg	1	46 mg
15 kg	2	92 mg
23 kg	3	138 mg
31 kg	4	184 mg
38 kg	5	230 mg
46 kg	6	276 mg

Durata della somministrazione

La durata della somministrazione dipende dalla patologia di base e dal decorso della malattia. Se il medicinale è ben tollerato, può essere usato a tempo indeterminato.

Passaggio a un altro preparato

Per via dell'intervallo terapeutico relativamente ristretto e della diversa biodisponibilità delle numerose preparazioni farmaceutiche, le concentrazioni plasmatiche di fenitoina devono essere sottoposte a stretto monitoraggio in caso di passaggio da una preparazione contenente fenitoina a un'altra. Se la dose rimane invariata, il raggiungimento dello stato stazionario (concentrazione plasmatica costante) è previsto dopo 5 -14 giorni.

Dopo il passaggio a una formulazione orale, si raccomanda un monitoraggio mensile nei primi tre mesi e, successivamente, un monitoraggio semestrale. Si raccomanda il monitoraggio della concentrazione plasmatica di fenitoina, dell'emocromo, degli enzimi epatici (GOT, GPT, gamma-GT), della fosfatasi alcalina e, nei bambini, anche della funzionalità tiroidea.

Pertanto, se possibile, la dose dovrebbe essere ridotta gradualmente e il nuovo medicinale antiepilettico dovrebbe essere somministrato inizialmente a dosi basse, da aumentare gradualmente. L'interruzione improvvisa della somministrazione di Fenitoina Hikma può aumentare la frequenza di convulsioni o indurre uno stato di male epilettico.

Ulteriori informazioni per popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale/epatica

Non vi sono indicazioni relative a un adattamento posologico in questa categoria di pazienti; tuttavia, si usi cautela nei pazienti con patologie renali ed epatiche (vedere paragrafo 4.4.).

L'insufficienza renale ed epatica richiedono un attento monitoraggio.

La fenitoina deve essere usata con cautela in pazienti con ipoproteinemia, poiché un ridotto legame alle proteine plasmatiche può portare ad un aumento della frazione di fenitoina libera (senza aumentare la concentrazione totale serica di fenitoina). L'aumento della frazione di fenitoina libera può aumentare il rischio di disturbi del sistema nervoso.

Anziani (oltre i 65 anni)

Come per gli adulti; tuttavia, le complicanze possono verificarsi più facilmente nei pazienti anziani.

Neonati

È stato dimostrato che nei neonati l'assorbimento della fenitoina dopo somministrazione orale non è attendibile. La fenitoina deve essere iniettata lentamente per via endovenosa, a una velocità di 1-3 mg/kg/min alla dose di 15-20 mg/kg. In tal modo, si ottengono normalmente concentrazioni sieriche di fenitoina comprese nel range terapeutico generalmente accettato di 10-20 mg/l.

Popolazione pediatrica Come per gli adulti. I bambini tendono a metabolizzare la fenitoina più rapidamente degli adulti. Tale aspetto deve essere tenuto in considerazione per la determinazione del regime posologico; pertanto, il monitoraggio dei livelli sierici è particolarmente utile in questi casi.

Modo di somministrazione

La soluzione iniettabile è destinata al solo uso endovenoso in quanto, dopo somministrazione intramuscolare, l'assorbimento è ritardato e incerto. Fenitoina Hikma deve essere iniettato lentamente direttamente in una grossa vena mediante un ago di grosso calibro o un catetere endovenoso. Bisogna evitare l'iniezione sottocutanea, venosa perivascolare o endoarteriosa, perché la soluzione iniettabile alcalina di fenitoina può causare necrosi tissutale. La soluzione iniettabile non deve essere miscelata ad altre soluzioni, perché la fenitoina può andare incontro a cristallizzazione.

Prima dell'uso, verificare che le fiale non presentino precipitati e alterazioni del colore.

Non usare il preparato in presenza di precipitati o torbidità nella soluzione contenuta nella fiala.

Fenitoina Hikma è utilizzabile fintanto che si presenti privo di torbidità e precipitati. Un precipitato può formarsi se il prodotto è stato conservato in frigorifero o in congelatore. Questo precipitato si dissolve lasciando riposare la soluzione a temperatura ambiente. Il prodotto può quindi essere utilizzato.

Somministrare solo soluzioni limpide. Una lieve colorazione gialla non influisce sull'efficacia della soluzione.

Esclusivamente monouso.

Una volta aperto, Fenitoina Hikma deve essere usato immediatamente.

Dato il rischio di tossicità locale, la fenitoina per via endovenosa deve essere somministrata in una vena larga periferica o centrale attraverso un catetere di grande diametro. Prima della

somministrazione, la pervietà del catetere endovenoso deve essere testata con un flusso di soluzione sterile salina. Ogni iniezione di fenitoina per via parenterale deve essere seguita da un flussaggio di soluzione sterile salina attraverso lo stesso catetere per evitare irritazione locale venosa dovuta ad alcalinità della soluzione (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Tossicità Locale (inclusa Sindrome Purple Glove)).

4.3 Controindicazioni

Fenitoina è controindicata in pazienti che sono ipersensibili alla fenitoina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altre idantoine. La somministrazione intra-arteriosa deve essere evitata a causa dell'elevato pH della preparazione.

Dato il suo effetto sull'automaticità ventricolare, la fenitoina è controindicata in caso di bradicardia sinusale, blocco seno-atriale e blocco A-V di secondo e terzo grado e in pazienti con sindrome di Adams-Stokes.

La co-somministrazione di fenitoina è controindicata con delavirdina a causa della potenziale perdita di risposta virologica e della possibile resistenza alla delavirdina o alla classe degli inibitori della trascrittasi inversa non nucleotidici.

Non somministrare Fenitoina Hikma:

- se il paziente presenta un danno grave alle cellule ematiche e al midollo osseo
- nei primi tre mesi dopo un infarto miocardico e in caso di una ridotta gittata cardiaca (frazione di eiezione ventricolare sinistra < 35%).

-

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La fenitoina non deve essere usata in caso di:

- Insufficienza cardiaca
- Funzionalità polmonare alterata
- Grave ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg)
- Bradicardia (meno di 50 battiti al minuto)
- Blocco seno-atriale e blocco AV di grado I
- Fibrillazione atriale e flutter atriale

Generale:

Negli adulti la somministrazione endovenosa non deve superare i 50 mg al minuto. Nei neonati il farmaco deve essere somministrato ad una velocità di 1-3 mg/kg/min.

La fenitoina non è efficace per gli attacchi di assenza (piccolo male). Se sono presenti contemporaneamente attacchi tonico-clonici (grande male) ed assenza (piccolo male), è necessaria una terapia farmacologica combinata.

La fenitoina non è indicata per le crisi epilettiche causate da ipoglicemia o altre cause metaboliche.

I segnali più evidenti di tossicità associata all'uso endovenoso di questo farmaco sono collasso

cardiocircolatorio e/o depressione del sistema nervoso centrale. Gravi reazioni cardiotossiche e fatalità dovute a depressione della conduzione atriale e ventricolare e a fibrillazione ventricolare, arresto respiratorio ed attacchi epilettici tonici sono stati segnalati in particolare nella popolazione anziana o nei pazienti gravemente malati, se la preparazione è somministrata troppo rapidamente o in eccesso.

L'ipotensione generalmente si verifica quando il farmaco viene somministrato rapidamente tramite via endovenosa. Irritazione dei tessuti molli e infiammazione si sono verificate nel sito dell'iniezione con e senza stravasamento di fenitoina endovenosa. L'irritazione dei tessuti molli può variare da leggera dolenzia a necrosi estesa, desquamazione ed in rari casi ha portato ad amputazione.

L'iniezione sottocutanea o perivascolare deve essere evitata a causa dell'elevata natura alcalina della soluzione.

La fenitoina endovenosa deve essere usata con cautela nei pazienti con ipotensione e grave insufficienza miocardica.

La via di somministrazione intramuscolare non è raccomandata per il trattamento dello stato epilettico a causa del lento assorbimento. I livelli serici di fenitoina nell'intervallo terapeutico non possono essere raggiunti rapidamente tramite questa via.

La fenitoina può precipitare o aggravare gli attacchi di assenza e le convulsioni miocloniche.

I farmaci antiepilettici non devono essere interrotti improvvisamente a causa della possibilità di aumento della frequenza degli attacchi, compreso lo stato epilettico. Quando, a giudizio del medico, emerge la necessità di riduzione del dosaggio, interruzione o sostituzione con un farmaco antiepilettico alternativo, questo deve avvenire in modo graduale. Comunque in caso di reazione allergica o ipersensibilità, la rapida sostituzione con una terapia alternativa può rendersi necessaria. In questo caso la terapia alternativa deve essere un farmaco antiepilettico non appartenente alla classe chimica delle idantoine.

L'assunzione alcolica acuta può aumentare i livelli serici di fenitoina mentre l'uso cronico di alcol può ridurre i livelli serici.

Le preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate mentre si assume fenitoina a causa del rischio di riduzione delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti clinici di fenitoina (vedere paragrafo 4.5).

La fenitoina è ampiamente legata alle proteine ed estensivamente metabolizzata nel fegato. Il dosaggio di mantenimento ridotto per prevenire l'accumulo e la tossicità può quindi essere necessario in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Dove il legame con le proteine è ridotto, come nell'uremia, i livelli totali di fenitoina nel siero saranno ridotti conseguentemente. Comunque, è improbabile che sia alterata la concentrazione di farmaco libero farmacologicamente attiva. Di conseguenza, in queste circostanze un controllo terapeutico può essere raggiunto con livelli di fenitoina totale al di sotto del normale intervallo di 10-20 mg/l. Il dosaggio non deve superare il minimo necessario per controllare le convulsioni.

Suicidio:

Ideazione e comportamenti suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con sostanze anti-

epilettiche in diverse indicazioni.

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati verso placebo condotti con farmaci anti-epilettici hanno inoltre mostrato un leggero aumento di rischio di ideazione e comportamento suicidari.

Il meccanismo di questo rischio è sconosciuto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per fenitoina sodica.

Quindi i pazienti dovrebbero essere monitorati in relazione a segnali di ideazione e comportamenti suicidari e dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento.

Ai pazienti (e a coloro i quali si prendono cura dei pazienti) dovrebbe essere raccomandato di chiedere un parere medico nel caso in cui segnali di ideazione o comportamento suicidari dovessero emergere.

Effetto cardiovascolare

Gravi reazioni cardiovascolari e fatalità sono state segnalate con depressione atriale e ventricolare e fibrillazione ventricolare. Complicazioni gravi sono più comunemente riscontrate negli anziani o nei pazienti gravemente malati.

Tossicità Locale (inclusa Purple Glove Syndrome):

Irritazione dei tessuti molli ed infiammazione si sono verificati al sito dell'iniezione con e senza stravasamento di fenitoina sodica.

Edema, scolorimento e dolore distale dal sito dell'iniezione (descritta come "purple glove syndrome") sono stati segnalati a seguito di iniezione endovenosa periferica di fenitoina. L'irritazione dei tessuti molli può variare da leggera dolenzia a necrosi estesa e desquamazione della cute. La sindrome può non svilupparsi per diversi giorni dopo l'iniezione. Sebbene la risoluzione dei sintomi possa essere spontanea, si sono verificate necrosi della cute e ischemia agli arti e hanno richiesto interventi come fasciotomie, innesti di cute ed, in rari casi, amputazione.

La somministrazione impropria compresa l'iniezione sottocutanea o perivascolare deve essere evitata.

Sindrome di ipersensibilità/reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (HSS/DRESS):

La sindrome da ipersensibilità (HSS) o la Reazione al Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS) è stata segnalata in pazienti che prendevano farmaci anticonvulsivanti, compresa la fenitoina. Alcuni di questi eventi hanno avuto un esito fatale o hanno messo in pericolo la sopravvivenza.

Tipicamente HSS/DRESS, sebbene non solamente, si presenta con febbre, eruzione e/o linfadenopatia, in associazione con il coinvolgimento di altri organi, come epatiti, nefriti, anomalie ematologiche, miocarditi, miositi o polmoniti. I sintomi iniziali possono assomigliare ad un'infezione virale acuta. Altre manifestazioni comuni comprendono artralgie, ittero, epatomegalia, leucocitosi ed eosinofilia. Il meccanismo non è noto. L'intervallo tra la prima esposizione al farmaco ed i sintomi è generalmente di 2-4 settimane, ma è stata segnalata in individui in trattamento con anticonvulsivanti da 3 mesi o più. La fenitoina deve essere interrotta se non può essere individuata un'eziologia alternativa per tali segni e sintomi.

I pazienti a più alto rischio di sviluppare HSS/DRESS comprendono pazienti neri, pazienti che hanno avuto questa sindrome in passato (con fenitoina o altri farmaci anticonvulsivanti), pazienti che hanno una storia familiare di questa sindrome e pazienti immuni-soppressi. La sindrome è più grave nei soggetti precedentemente sensibilizzati.

Gravi reazioni della pelle:

Le reazioni cutanee pericolose per la vita Sindrome di Steven-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate con l'uso di fenitoina. Sebbene reazioni cutanee gravi si possono verificare senza preavviso, i pazienti devono essere avvisati sui segni sintomi della HSS/DRESS (vedere paragrafo 4.4 – HSS/DRESS), il verificarsi di eruzione deve essere attentamente monitorata per le reazioni cutanee. I pazienti devono chiedere un consulto al loro medico qualora osservano ogni segnale indicativo o sintomi. Il più alto rischio che si presenti SJS o TEN è entro le prime settimane di trattamento.

Se i sintomi o i segni di SJS o TEN (es. progressiva eruzione cutanea spesso con bolle o lesioni mucose) sono presenti, il trattamento con fenitoina deve essere interrotto. I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN vengono da una diagnosi precoce e da un'immediata interruzione di qualsiasi farmaco sospetto. L'interruzione precoce è associata ad una diagnosi migliore. Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di fenitoina, la fenitoina non deve essere ripresa da questo paziente in nessun altro momento.

Se l'eruzione è di tipo moderato (morbilliforme o scarlattiniforme), la terapia può essere ripresa dopo che l'eruzione è completamente sparita. Se l'eruzione si ripresenta a seguito della ripresa della terapia, è controindicata un'ulteriore terapia con fenitoina. Il rischio di gravi reazioni cutanee e altre reazioni di ipersensibilità alla fenitoina può essere più elevato nei pazienti neri.

Studi in pazienti di discendenza cinese hanno evidenziato una forte associazione tra il rischio di sviluppare SJS/TEN e la presenza di HLA-B*1502, una variante allelica ereditaria del gene HLA-B, in pazienti che usavano carbamazepina. Un'evidenza limitata suggerisce che HLA-B*1502 può essere un fattore di rischio per lo sviluppo della SJS/TEN in pazienti di discendenza Asiatica che assumono farmaci associati a SJS/TEN, compresa la fenitoina. Va preso in considerazione di evitare l'uso di farmaci associati a SJS/TEN, inclusa la fenitoina, in pazienti positivi per HLA-B*1502 quando sono disponibili terapie alternative.

Segnalazioni di letteratura suggeriscono che la combinazione di fenitoina, irradiazione cranica e la graduale riduzione di corticosteroidi può essere associata a sviluppo di eritema multifforme e/o SJS e/o TEN.

Danno epatico:

Il fegato è il sito principale di biotrasformazione della fenitoina.

Epatiti tossiche e danno epatico sono state segnalate e possono, in rari casi, essere fatali.

Casi di epatotossicità acuta, compresi casi non frequenti di insufficienza epatica acuta, sono stati segnalati con fenitoina. Questi fatti generalmente si verificano entro i primi 2 mesi di trattamento e possono essere associati a HSS/DRESS (vedi paragrafo 4.4 **Avvertenze e Precauzioni particolari per l'uso** – HSS/DRESS).

Pazienti con funzionalità epatica compromessa, pazienti anziani o quelli che sono gravemente

malati possono mostrare precoci segnali di tossicità.

Il decorso clinico dell'epatotossicità acuta da fenitoina varia dalla guarigione rapida all'esito fatale. In questi pazienti con epatotossicità acuta, la fenitoina deve essere immediatamente interrotta e non risomministrata.

Il rischio di epatotossicità ed altre reazioni di ipersensibilità alla fenitoina può essere più elevato nei pazienti neri.

Sistema ematopoietico:

Complicazioni ematopoietiche, alcune fatali, sono state occasionalmente segnalate in associazione con la somministrazione di fenitoina. Queste hanno compreso trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi e pancitopenia con o senza soppressione del midollo osseo.

Effetto sul sistema nervoso centrale:

Livelli serici di fenitoina mantenuti al di sopra dei range ottimali possono produrre stati confusionali riferiti come "delirio", "psicosi" o "encefalopatia", o raramente disfunzione cerebellare irreversibile. Di conseguenza, al primo segno di tossicità acuta, si raccomanda la determinazione del livello di farmaco nel siero. Una riduzione del dosaggio della fenitoina durante la terapia è indicata se i livelli serici sono eccessivi; se i sintomi persistono, si raccomanda l'interruzione della terapia con fenitoina.

Effetto metabolico:

La fenitoina può influenzare il metabolismo del glucosio ed inibire il rilascio di insulina.

E' stata segnalata iperglicemia. Si consiglia cautela nel trattare i pazienti diabetici. A seguito di isolate segnalazioni associate a fenitoina con esacerbazione della porfiria, va posta cautela nell'utilizzare questo medicinale in pazienti che soffrono di questa patologia.

Test di laboratorio:

Possono essere necessarie determinazioni dei livelli serici di fenitina per raggiungere il dosaggio ottimale.

Informazioni importanti riguardo al trattamento

I pazienti affetti da idrossilazione lenta geneticamente determinata possono sviluppare segni di sovradosaggio anche a dosi moderate. Si raccomanda di ridurre la dose e di controllare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

Questo prodotto contiene un certo numero di eccipienti noti per avere un'azione o effetto noti. Questi sono:

- Sodio:

Fenitoina Hikma contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per fiala, cioè è sostanzialmente "privo di sodio".

- Glicole propilenico

Può causare sintomi alcol-simili.

- Etanolo

Questo medicinale contiene etanolo (alcol etilico) 10 % in volume, cioè fino a 394 mg per dose, equivalenti a 10 ml di birra o 4,17 ml di vino per dose.

Nocivo per i soggetti affetti da alcolismo.

Questo dato deve essere tenuto presente per le donne in gravidanza o durante l'allattamento, i bambini e le categorie di soggetti ad alto rischio, quali i pazienti con patologie epatiche o epilessia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni con i farmaci:

La fenitoina è ampiamente legata alle proteine plasmatiche sieriche ed è soggetta ad uno spiazzamento competitivo. La fenitoina è metabolizzata dagli enzimi CYP2C9 e CYP2C19 del citocromo epatico CYP P450 ed è particolarmente suscettibile ad interazioni farmacologiche inibitorie dal momento che è soggetto a metabolismo saturabile. L'inibizione del metabolismo può produrre aumenti significativi nelle concentrazioni di fenitoina circolante ed aumentare il rischio di tossicità da farmaco. La fenitoina è un potente induttore degli enzimi farmacometabolizzanti epatici e può ridurre i livelli di farmaci metabolizzati da questi enzimi.

Ci sono molti farmaci che possono aumentare o diminuire i livelli di fenitoina nel siero o che la fenitoina può influenzare. La determinazione dei livelli serici di fenitoina è particolarmente utile quando si sospettano delle possibili interazioni tra farmaci.

Le interazioni tra farmaci che si verificano più comunemente sono elencate di seguito:

Farmaci che possono aumentare i livelli di fenitoina nel siero

La tabella 1 riassume le classi di farmaci che possono potenzialmente aumentare i livelli di fenitoina nel siero.

Tabella 1 Farmaci che possono aumentare i livelli di fenitoina nel siero

Classi di farmaci	Farmaci in ogni classe (come esempio)
Alcool (assunzione acuta)	
Analgesici/Anti-infiammatori	azapropazone fenilbutazone salicilati
Anestetici	alotano
Agenti Antibatterici	cloramfenicolo ertromicina isoniazide sulfadiazina sulfametizolo sulfametossazolo-trimetoprim sulfafenazolo sulfisossazolo sulfonamidi
Anticonvulsivanti	Felbamato oxcarbazepina sodio valproato

	succinimidi topiramato
Agenti Antifungini	amfotericina B fluconazolo itraconazolo ketoconazolo miconazolo voriconazolo
Agenti Antineoplastici	flourouracile capecitabina
Benzodiazepine/ Agenti Psicotropici	clordiazepossido diazepam disulfiram metilfenidato trazodone viloxazine
Calcio-antagonisti/Agenti Cardiovascolari	amiodarone dicumarolo diltiazem nifedipina ticlopidina
H ₂ -antagonisti	cimetidina
Inibitori della HMG-CoA reduttasi	fluvastatina
Ormoni	estrogeni
Farmaci Immunosoppressori	tacrolimus
Ipoglicemizzanti orali	tolbutamide
Inibitori della pompa protonica	omeprazolo
Inibitori del re-uptake della serotonina	fluoxetina fluvoxamina sertralina

Farmaci che possono ridurre i livelli di fenitoina nel siero

La tabella 2 riassume le classi di farmaci che potenzialmente possono ridurre i livelli di fenitoina nel siero.

Tabella 2 Farmaci che possono ridurre i livelli di fenitoina nel siero

Classi di farmaci	Farmaci in ogni classe (come esempio)
Alcool (assunzione cronica)	
Agenti Antibatterici	rifampicina ciprofloxacina
Anticonvulsivanti	vigabatrin
Agenti Antineoplastici	Bleomicina carboplatino cisplatino doxorubicina methotrexato
Antiretrovirali	fosamprenavir nelfinavir ritonavir
Broncodilatori	teofillina
Agenti Cardiovascolari	reserpina
Acido Folico	acido folico
Agenti Iperglicemizzanti	diazossido
Erba di San Giovanni	Erba di San Giovanni

I livelli sierici di fenitoina possono essere ridotti dall'uso

concomitante di preparazioni erboristiche contenenti Erba di San Giovanni (*Hipericum perforatum*).

Ciò è dovuto all'induzione da parte dell'Erba di San Giovanni degli enzimi metabolizzanti farmaci. Preparazioni erboristiche contenenti Erba di San Giovanni non devono quindi essere associate a fenitoina. L'effetto inducente può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con l'Erba di San Giovanni. Se un paziente sta già assumendo l'Erba di San Giovanni controllare i livelli di anticonvulsivante ed interrompere l'Erba di San Giovanni. I livelli anticonvulsivanti possono aumentare interrompendo l'Erba di San Giovanni. Il dosaggio di anticonvulsivante può necessitare di aggiustamenti.

Farmaci che possono aumentare o ridurre i livelli di fenitoina nel siero

La tabella 3 riassume le classi di farmaci che possono aumentare o ridurre i livelli di fenitoina nel siero

Tabella 3 Farmaci che possono aumentare o ridurre i livelli di fenitoina nel siero

Classi di farmaci	Farmaci in ogni classe (come esempio)
Agenti Antibatterici	ciprofloxacina
Anticonvulsivanti	carbamazepina fenobarbital sodio valproato acido valproico
Agenti Antineoplastici	
Agenti Psicotropi	clordiazepossido diazepam fenotiazine

Farmaci i cui livelli nel siero e/o gli effetti possono risultare alterati dalla fenitoina

La Tabella 4 riassume le classi di farmaci i cui livelli nel siero e/o gli effetti possono essere alterati dalla fenitoina.

Tabella 4 Farmaci i cui livelli nel siero e/o gli effetti possono risultare alterati dalla fenitoina

Classi di farmaci	Farmaci in ogni classe (come esempio)
Agenti Antibatterici	doxiciclina rifampicina tetraciclina
Anticonvulsivanti	carbamazepina lamotrigina fenobarbitale sodio valproato acido valproico
Agenti Antifungini	azoli posaconazolo voriconazolo
Antielmintici	albendazolo praziquantel
Agenti Antineoplastici	teniposide
Antiretrovirali	delavirdina efavirenz fosamprenavir

	indinavir lopinavir/ritonavir nelfinavir ritonavir saquinavir
Broncodilatori	teofillina
Calcio-antagonisti/Agenti Cardiovascolari	digitossina digossina mexiletina nicardipina nimodipine nisoldipine chinidina verapamil
Corticosteroidi	
Anticoagulanti Cumarinici	warfarin
Ciclosporina	
Diuretici	furosemide
Inibitori della HMG-CoA riduttasi	atorvastatina fluvastatina simvastatina
Ormoni	estrogeni contraccettivi orali
Agenti Iperglicemizzanti	diazossido
Agenti bloccanti neuromuscolari	alcuronio cisatracurio pancuronio rocuronio vecuronio
Analgesici Oppioidi	metadone
Ipglicemizzanti orali	clorpropamide gliburide tolbutamide
Agenti psicotropi /Antidepressivi	clozapina paroxetina quetiapina sertralina
Vitamina D	vitamina D

Sebbene non ci sia una reale interazione farmacocinetica, gli antidepressivi triciclici e le fenotiazine possono precipitare in attacchi epilettici in pazienti suscettibili e il dosaggio di fenitoina può richiedere un aggiustamento.

Farmaci il cui effetto è alterato dall'uso della fenitoina:

Eslicarbazepina: in uno studio in soggetti sani, la somministrazione concomitante di eslicarbazepina acetato 1200 mg una volta al giorno e fenitoina ha portato ad una riduzione media del 31-33% nell'esposizione al metabolita attivo, eslicarbazepina, più probabilmente causato da un'induzione della glucuronidazione, e ad un aumento medio del 31-35% nell'esposizione alla fenitoina, più probabilmente causata da un'inibizione del CYP2C19. In base alla risposta individuale, il dosaggio di Zebinix può necessitare un aumento ed il dosaggio della fenitoina può

richiedere una diminuzione.

Zonisamide: farmacoinduzione: l'esposizione alla zonisamide è minore nei pazienti epilettici che ricevono agenti che inducono il CYP3A4 come la fenitoina. È improbabile che questi effetti abbiano significato clinico quando la zonisamide è aggiunta alla terapia esistente; comunque, si possono avere modifiche nelle concentrazioni di zonisamide se prodotti antiepilettici inducenti il CYP3A4 o altri prodotti medicinali vengono interrotti, subiscono aggiustamenti della dose o vengono introdotti, può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di zonisamide.

Topiramato: la fenitoina e la carbamazepina riducono la concentrazione plasmatica di topiramato. L'aggiunta o l'interruzione di fenitoina o carbamazepina alla terapia con Topamax può richiedere un aggiustamento nel dosaggio di quest'ultimo. Ciò deve essere fatto titolando in base all'effetto clinico.

Tiagabina: agenti anti-epilettici che inducono gli enzimi epatici (CYP 450) come fenitoina, aumentano il metabolismo della tiagabina. In caso di associazione con uno o più di questi farmaci (agenti anti-epilettici, rifampicina), il dosaggio di tiagabina potrebbe essere adattato: aumento del dosaggio giornaliero e/o una somministrazione più frequente in modo da raggiungere la risposta clinica.

Interazioni Farmaco/test di laboratorio:

La fenitoina può causare una leggera riduzione nel siero dei livelli di tiroxina libera e totale, probabilmente a seguito di un aumentato metabolismo periferico.

Queste modifiche non portano a ipotiroidismo clinico e non modificano i livelli di TSH circolante. Quest'ultimo può quindi essere usato per la diagnosi di ipotiroidismo nel paziente in trattamento con fenitoina. La fenitoina non interferisce con i test di captazione e soppressione usati nella diagnosi dell'ipotiroidismo.

Può, comunque, produrre valori minori del normale per i test di desametasone o metapirone. La fenitoina può causare aumento dei livelli nel siero di glucosio, fosfatasi alcalina, gamma glutamil transpeptidasi e una riduzione dei livelli nel siero di calcio ed acido folico. Si raccomanda di controllare le concentrazioni nel siero di folati almeno ogni 6 mesi e di somministrare supplementi con acido folico se necessario. La fenitoina può modificare i test sul metabolismo dello zucchero nel sangue.

La somministrazione aggiuntiva di acido valproico o l'aumento della dose di acido valproico può aumentare la frazione di fenitoina libera (concentrazione della frazione non legata alle proteine) senza aumentare il livello sierico di fenitoina totale. Tale circostanza può aumentare il rischio di effetti indesiderati, in particolare di danni cerebrali (vedere paragrafo 4.8).

Ai pazienti trattati con anticoagulanti si raccomandano controlli regolari del tempo di coagulazione (INR). La tossicità del metotrexato può essere aumentata. L'effetto della fenitoina può essere ridotto in caso di assunzione simultanea di acido folico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In base all'esperienza sull'uomo, la fenitoina è indicata come causa di malformazioni congenite come dismorfia craniofacciale, labioschisi/palatoschisi, anomalie delle falangi distali, ritardo nella crescita pre- e post-natale e difetti cardiaci quando somministrata durante la gravidanza. Per questa ragione la soluzione per iniezione di fenitoina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda il trattamento con fenitoina. Le donne in età fertile devono essere avvisate della necessità di pianificare attentamente e monitorare regolarmente ogni gravidanza e che l'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta (vedi paragrafo 4.5).

Se il trattamento è considerato essenziale, la fenitoina deve essere preferibilmente prescritta come monoterapia al più basso dosaggio efficace, data l'incidenza di un aumento dei difetti alla nascita con una terapia multipla di antiepilettici e/o un aumento della dose. La terapia con antiepilettici non deve essere interrotta improvvisamente poiché ciò può portare a convulsioni improvvise che possono avere conseguenze gravi sia per la madre che per il bambino. In considerazione dell'uso di Fenitoina per via endovenosa nel trattamento dello stato epilettico in gravidanza, la seguente informazione deve essere valutata nello stabilire i rischi ed i benefici. I potenziali effetti avversi dello stato epilettico sul feto, in particolare ipossia, rendono obbligatorio controllare tale condizione nel più breve tempo possibile.

Un aumento nella frequenza delle convulsioni durante la gravidanza si verifica in una percentuale di pazienti, dato l'alterato assorbimento o metabolismo della fenitoina.

La concentrazione plasmatica di fenitoina può ridursi durante la gravidanza, mentre torna ai livelli iniziali dopo il parto. Quindi, devono essere condotte misurazioni periodiche delle concentrazioni di fenitoina nel plasma per valutare idonei aggiustamenti del dosaggio al fine di mantenere un adeguato controllo degli attacchi.

Sono stati segnalati difetti nella coagulazione neonatale entro le prime 24 ore nei bambini nati da madri epilettiche che ricevevano fenitoina. La Vitamina K si è dimostrata prevenire o correggere questo difetto e può essere somministrata alla madre prima del parto ed al neonato dopo la nascita.

Ci sono state segnalazioni isolate di neoplasie, incluso neuroblastoma, in bambini le cui madri avevano ricevuto fenitoina durante la gravidanza.

Allattamento

L'allattamento durante il trattamento con fenitoina non è raccomandato, in quanto piccole quantità del principio attivo passano nel latte materno.

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

Si raccomanda cautela in pazienti che svolgono compiti qualificati (es: guidare o operare con macchinari) poiché il trattamento con fenitoina può causare effetti avversi sul sistema nervoso centrale come vertigini e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con fenitoina (frequenza non nota – non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):

Segnali di tossicità sono associati a depressione cardiovascolare e del sistema nervoso centrale.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Complicazioni ematopoietiche, alcune fatali, sono state occasionalmente segnalate in associazione alla somministrazione di fenitoina. Queste hanno compreso trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi e pancitopenia con o senza soppressione del midollo osseo ed anemia aplastica.

Quando si sono verificate macrocitosi e anemia megaloblastica, queste condizioni generalmente hanno risposto alla terapia con acido folico.

Una serie di segnalazioni suggeriscono una relazione tra fenitoina e lo sviluppo di linfadenopatia (locale o generalizzata) compresa iperplasia benigna linfonodale, pseudolinfoma, linfoma e patologia di Hodgkin. Sebbene una relazione causa-effetto non sia stata stabilita, il presentarsi di linfadenopatia indica la necessità di differenziare tale condizione dagli altri tipi di patologie dei linfonodi. Il coinvolgimento dei linfonodi si può avere con o senza sintomi ed i segni sembrano quelli della malattia da siero es: febbre, rash e coinvolgimento epatico.

In tutti i casi di linfadenopatia, è indicato un follow-up di osservazione per un periodo prolungato ed ogni sforzo deve essere fatto per raggiungere un controllo degli attacchi epilettici usando farmaci antiepilettici alternativi.

Durante il trattamento con fenitoina devono essere condotti frequenti emocromi.

Reazioni del sistema immunitario:

Reazione anafilattoide e anafilassi.

E' stata segnalata sindrome da ipersensibilità/reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.4) e può in rari casi essere fatale (la sindrome può comprendere, ma non essere limitata a, sintomi come artralgie, eosinofilia, febbre, disfunzione epatica, linfadenopatia o rash), si possono verificare lupus sistemico eritematoso, poliartrite nodosa ed anomalie delle immunoglobuline.

Diverse segnalazioni individuali suggeriscono che ci può essere un' aumentata incidenza, sebbene rara, di reazioni di ipersensibilità, compresa eruzione cutanea ed epatotossicità, nei pazienti neri.

Patologie endocrine

Si possono verificare disturbi della funzionalità della tiroide, in particolare nei bambini.

Patologie del sistema nervoso:

Reazioni avverse in questo sistema corporeo sono comuni e generalmente dose-dipendenti. Le reazioni comprendono nistagmo, diplopia, atassia, biacciamento, riduzione della coordinazione, confusione mentale, disturbo della memoria, disordine cognitivo, parestesia, sonnolenza, vertigini e ottundimento. Sono anche stati segnalati capogiri, insonnia,

nervosismo transitorio, aumento dell'irritabilità, spasmi motori, alterazione del gusto e cefalea.

Ci sono anche state rare segnalazioni di discinesia indotta dalla fenitoina, inclusa corea, distonia, tremore, ed asterixi simili a quelli indotti dalla fenotiazina e da altri farmaci neurolettici.

Ci sono segnalazioni occasionali di disfunzione cerebellare irreversibile associata a grave sovradosaggio da fenitoina o concentrazioni plasmatiche prolungate di fenitoina al di sopra di 25 µg/ml. Una polineuropatia periferica prevalentemente sensoriale è stata osservata in pazienti che ricevevano terapia con fenitoina per lungo tempo.

Il trattamento a lungo termine con fenitoina concomitante ad altri farmaci anticonvulsivanti, in particolare acido valproico, può portare a segni di encefalopatia: aumento della frequenza delle crisi epilettiche, svogliatezza, torpore, ipotonia muscolare, discinesia coreiforme e gravi modifiche generali del EEG.

Sono anche state segnalate convulsioni toniche.

Patologie cardiache:

Rari: Asistolia dovuta a inibizione del nodo del seno, blocco della conduzione e soppressione del ritmo di fuga ventricolare in pazienti con blocco AV totale, in particolare in caso di somministrazione endovenosa di fenitoina. Possono verificarsi effetti proaritmici in forma di alterazioni o aumento delle aritmie cardiache, che possono indurre gravi squilibri dell'attività cardiaca o anche arresto cardiaco. Soprattutto in caso di somministrazione endovenosa possono verificarsi riduzione della pressione arteriosa e peggioramento di un'insufficienza cardiaca e respiratoria preesistente. In casi isolati è stata indotta fibrillazione ventricolare. La fenitoina non ha effetti terapeutici sulla fibrillazione e sul flutter atriale. Tuttavia, dal momento che il periodo refrattario del nodo AV può essere ridotto, è possibile che si verifichi un aumento della frequenza ventricolare.

Gravi reazioni cardiotossiche e decessi sono stati segnalati con depressione della conduzione atriale e ventricolare e con fibrillazione ventricolare. Gravi complicazioni si riscontrano più comunemente in pazienti anziani o pazienti gravemente malati.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Si possono verificare alterazioni della funzionalità respiratoria incluso arresto respiratorio. Polmoniti.

Patologie gastrointestinali:

Insufficienza epatica acuta, epatite tossica, danno epatico, vomito, nausea, costipazione.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

manifestazioni dermatologiche talvolta accompagnate da febbre hanno compreso eruzioni scarlattiniformi o morbilliformi. Un'eruzione morbilliforme è la più comune. Altri tipi di dermatiti si sono manifestate più raramente. Altre forme più gravi che possono essere fatali comprendono dermatiti bollose, esfoliative o purpuree, lupus eritematoso.

Gravi reazioni avverse cutanee (SCARs): sindrome di Steven-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate molto raramente (vedere paragrafo 4.4).

Iperpigmentazione (cloasma).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

ci sono state segnalazioni di ridotta densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con fenitoina. Il meccanismo tramite il quale la fenitoina colpisce il metabolismo osseo non è stata identificata.

Ingrossamento dei tratti facciali, allargamento delle labbra, iperplasia gengivale, irsutismo, ipertricosi, malattia di Peyronie e contrattura di Dupuytren si possono verificare raramente. Poliartropatia.

Patologie renali ed urinarie

Nefriti intersitziali

Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione:

Irritazione locale, infiammazione, rammollimento, necrosi e desquamazione della cute sono state segnalate con o senza stravasamento di fenitoina endovenosa. Sono anche stati segnalati edema, scolorimento e dolore distale al sito di iniezione (descritto come “purple glove syndrome”) (vedere paragrafo 4.4).

Esaurimento.

Popolazione pediatrica:

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

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi del sovradosaggio

La dose letale nei bambini non è nota. La dose letale media per gli adulti è stimata tra i 2g ed i 5g. I sintomi precoci comprendono nistagmo, diplopia, tremore, capogiri, nausea, problemi di stomaco, atassia cerebellare e disartria. Il sovradosaggio prolungato si può manifestare con sguardo fisso, perdita dell'appetito, vomito, perdita di peso, apatia, sedazione, disturbo della percezione e/o della coscienza, crisi epilettiche. Si può manifestare danno cerebellare irreversibile. Il paziente di conseguenza entra in coma, le pupille non rispondono agli stimoli e si ha ipotensione seguita da depressione respiratoria ed apnea. La morte è causata da depressione respiratoria e circolatoria.

Tentativi di relazionare i livelli di farmaco agli effetti tossici hanno mostrato un'ampia variabilità tra i pazienti. Nistagmo allo sguardo laterale si verifica di solito a 20mg/l ed atassia a 30mg/l, disartria e letargia compaiono quando la concentrazione nel siero è > 40mg/l, ma è stata segnalata una concentrazione di 50mg/l senza evidenza di tossicità.

È stata assunta fino a 25 volte la dose terapeutica, che ha portato ad una concentrazione nel siero di 100mg/l, con ripresa completa.

Trattamento del sovradosaggio

Il trattamento è non-specifico dal momento che non esiste un antidoto noto.

L'adeguatezza dei sistemi respiratorio e circolatorio deve essere attentamente monitorata ed impiegate le adeguate misure di supporto.

L'emodialisi può essere presa in considerazione dal momento che la fenitoina non è completamente legata alle proteine plasmatiche. La trasfusione completa è stata usata nel trattamento di gravi intossicazioni nei bambini.

Nel sovradosaggio acuto, deve essere presa in considerazione la possibilità della presenza di altri depressivi del SNC, incluso l'alcool.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici,
Codice ATC: N03AB02

La fenitoina è efficace in vari modelli animali di disordini convulsivi generalizzati e ragionevolmente efficace in modelli di attacchi epilettici parziali ma relativamente inefficace in modelli di crisi miocloniche.

Sembra che stabilizzi piuttosto che aumentare la soglia convulsiva e prevenga la diffusione dell'attività convulsiva piuttosto che abolire il focus primario della scarica epilettica.

Il meccanismo tramite il quale la fenitoina esplica la sua azione anticonvulsivante non è stato pienamente spiegato, comunque, possibili effetti contributivi comprendono:

1. Effetti non-sinaptici per ridurre la conduttanza di sodio, migliorare l'estruzione attiva di sodio, bloccare l'emissione ripetitiva e per ridurre il potenziamento post-tetanic.
2. Azione post-sinaptica per aumentare l'inibizione GABA-mediata e ridurre la trasmissione eccitatoria sinaptica.
3. Azioni pre-sinaptiche per ridurre l'ingresso di calcio e bloccare il rilascio di neurotrasmettitore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'iniezione la fenitoina è distribuita nei fluidi corporei compreso il liquido cerebrospinale.

Distribuzione

Il suo volume di distribuzione è stato stimato tra 0,52 e 1,19 litri/kg ed è ampiamente legata alle proteine (generalmente il 90% negli adulti).

Nel siero la fenitoina si lega rapidamente ed in modo reversibile alle proteine. Circa il 90% della fenitoina nel plasma è legata all'albumina. L'emivita della fenitoina nel plasma negli uomini è in media di 22 ore con un intervallo che va dalle 7 alle 42 ore.

Biotrasformazione

La fenitoina è idrossilata nel fegato da un sistema di enzimi che è saturabile. Piccoli aumenti del dosaggio possono produrre aumenti sostanziali dei livelli nel siero quando questi sono nell'intervallo più alto delle concentrazioni terapeutiche.

Eliminazione

I parametri che controllano l'eliminazione sono anche soggetti ad ampia variabilità tra i pazienti. Anche il livello raggiunto nel siero da una data dose è quindi soggetto ad ampia variabilità.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non clinici sono stati osservati effetti solo in caso di esposizioni considerate 3-4 volte superiori all'esposizione massima nell'uomo; questi dati indicano una rilevanza limitata per l'impiego clinico (vedere anche i paragrafi 4.8 e 4.9).

Oltre a una serie di risultati negativi sulla mutagenesi, esiste l'evidenza che la fenitoina induca mutazioni cromosomiche. Non è stato possibile effettuare ulteriori valutazioni per la scarsa qualità di questi studi. In studi a lungo termine nel topo sono state osservate modificazioni proliferative, maligne e benigne, del sistema linfatico. Il significato di tali osservazioni nell'uomo non è noto.

La fenitoina è teratogena per diverse specie, compreso l'uomo (vedere anche il paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propilene glicole
Etanolo (96%)
Sodio idrossido (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Fenitoina Hikma non deve essere miscelato con altri medicinali, perché l'acido di fenitoina tende a precipitare.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura: usare Fenitoina Hikma immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale trasparenti frangibili in vetro di tipo I.

Confezioni: 5 fiale o 50 (10x5) fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, verificare che le fiale non presentino precipitati e alterazioni del colore.

Non usare il preparato se nella soluzione contenuta nella fiala si forma un precipitato o si sviluppa torbidità.

Fenitoina Hikma è utilizzabile fintanto che si presenti privo di torbidità e precipitati. Può formarsi un precipitato se il prodotto è stato conservato in frigorifero o in congelatore. Questo precipitato si dissolve lasciando riposare la soluzione a temperatura ambiente. Il prodotto può quindi essere utilizzato.

Somministrare solo soluzioni limpide. Una lieve colorazione gialla non influisce sull'efficacia della soluzione.

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo
Tel: ++351-21 960 84 10
Fax: ++351-21 961 51 02

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fenitoina Hikma 50 mg/ml soluzione iniettabile 5 fiale

AIC n. 038935019

Fenitoina Hikma 50 mg/ml soluzione iniettabile 50 fiale

AIC n. 038935021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO