

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FENITAINĂ-RICHTER 100 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fenitoină 100 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe, cu diametrul de aproximativ 7 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul crizelor epileptice majore (crize generalizate tonico-clonice) și crizelor parțiale, îndeosebi cele jacksoniene.
- Profilaxia și tratamentul crizelor epileptice secundare intervențiilor neurochirurgicale și/sau traumatisme craniene severe.
- Tratamentul nevralgiei de trigemen, insuficient controlată cu carbamazepină.

4.2 Doze și mod de administrare

În tratamentul și profilaxia crizelor epileptice

Adulți

Dozele trebuie atent individualizate, în funcție de controlul simptomelor, preferabil prin monitorizarea concentrației plasmatice; la majoritatea pacienților, concentrația plasmatică terapeutică se situează între 10-20 µg/ml.

Doza inițială este de 1 comprimat Fenitoină-Richter (100 mg fenitoină) de 2 ori pe zi, crescând progresiv doza până se obține controlul simptomelor, până la maximum 6 comprimate Fenitoină-Richter (600 mg fenitoină) pe zi, fracționate în 3 prize. Intervalul între ajustările dozei trebuie să fie de 7-10 zile.

Doza de întreținere este de 3 comprimate Fenitoină-Richter (300 mg fenitoină) pe zi, în 2 prize. Creșteri mici ale dozei determină creșteri mari ale concentrației plasmatice.

Vârstnici

Ca și în cazul adulților, doza de Fenitoină-Richter trebuie individualizată, utilizând recomandările pentru adulți. Deoarece pacienții vârstnici primesc de obicei mai multe tratamente, trebuie avută în vedere posibilitatea interacțiunilor medicamentoase.

Copii și sugari

Doza inițială este de 5 mg fenitoină/kg și zi, fracționate în 2-3 prize, până la doza maximă de 300 mg/zi. Doza de întreținere este de 4-8 mg fenitoină/kg și zi, în 2-3 prize.

Nou-născuți

Absorbția fenitoinii după administrare orală la nou-născuți este imprevizibilă, în plus, poate fi deprimat și metabolismul de fenitoină. Prin urmare, este deosebit de important monitorizarea nivelurilor serice la nou-născut.

Se recomandă fenitoina în monoterapie; excepție fac anumite forme de epilepsie care necesită o asociere medicamentoasă.

În nevralgia de trigemen

Se recomandă ca adjuvant sau alternativă la tratamentul cu carbamazepină; dozele trebuie individualizate pentru controlul simptomatologiei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați de hidantoină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideație și comportament suicidar au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice în mai multe indicații. O meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo ale medicamentelor antiepileptice a demonstrat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestuia nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru fenitoină.

Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de ideație și comportament suicidar și trebuie să fie luat în considerare un tratament adecvat. Pacienții (și îngrijitorii lor) trebuie sfătuiți să solicite consult medical dacă apar semne de ideație sau comportament suicidar.

Nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului cu fenitoină, deoarece se poate declanșa *status epilepticus*.

Când este necesară reducerea dozelor, întreruperea tratamentului sau înlocuirea cu un alt antiepileptic, acest lucru se va face treptat. În caz de apariție a reacțiilor alergice sau de hipersensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului și înlocuirea rapidă a fenitoinii cu un alt antiepileptic care nu aparține clasei hidantoinelor.

Fenitoina nu este eficace în tratamentul crizelor minore („petit mal”) sau în starea de rău epileptic. În aceste cazuri se recomandă asocierea de alte antiepileptice.

Concentrația plasmatică a fenitoinii trebuie atent monitorizată din cauza indicelui terapeutic mic (reacțiile adverse toxice apar la concentrații peste 20 μg/ml, apropiate de concentrațiile terapeutice eficiente). Din cauza variabilității interindividuale în biodisponibilitatea și biotransformarea fenitoinii, monitorizarea concentrației plasmatice trebuie realizată la inițierea tratamentului pentru stabilirea dozei optime.

Fenitoina este metabolizată în ficat; de aceea la pacienții cu funcție hepatică afectată, la vârstnici sau la tarați pot să apară concentrații toxice la dozele uzuale.

La pacienții uremici legarea de proteine a fenitoinii este diminuată.

Concentrațiile plasmatice de fenitoină susținute peste intervalul optim pot produce stări confuzionale ca „delir”, „psihoză”, sau „encefalopatie”, sau, rareori, disfuncții cerebeloase ireversibile. În consecință, la primul semn de toxicitate acută, sunt recomandate determinări ale nivelului seric. Reducerea dozei de fenitoină este indicată în cazul în care concentrațiile plasmatice sunt excesive, iar în cazul în care simptomele persistă, este recomandată întreruperea tratamentului cu fenitoină.

Se recomandă prudență la pacienții diabetici, deoarece fenitoina poate afecta metabolismul glucozei și inhibă eliberarea de insulină, crescând astfel glicemia. Hiperglicemia a fost raportată în asociere cu niveluri toxice. Fenitoina nu este indicată în tratamentul convulsiilor datorite hipoglicemiei sau altor cauze metabolice.

În cursul tratamentului poate să apară sindrom de hipersensibilitate la anticonvulsivante (SHA, vezi pct. 4.8, **Tulburări ale sistemului imunitar**). Dacă pacientul este diagnosticat cu SHA, trebuie întrerupt tratamentul cu fenitoină și se vor utiliza măsuri de susținere corespunzătoare.

Reacții cutanate severe

Au fost raportate reacții cutanate severe la administrarea de fenitoină cum sunt dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol. Deși astfel de reacții cutanate severe pot apărea pe neașteptate, pacienții trebuie avertizați asupra semnelor de hipersensibilitate – erupție cutanată tranzitorie, vezicule, febră – și trebuie monitorizați îndeaproape pentru manifestări cutanate. În cazul apariției oricăror semne sau simptome, pacienții trebuie instruiți să ia legătura cu medicul. Riscul cel mai mare de apariție a unor asemenea reacții – SSJ sau NET – este mai mare în cursul primelor săptămâni de tratament.

În prezența unor semne sau simptome sugestive pentru SSJ sau NET (de exemplu erupție cutanată tranzitorie asociată frecvent cu vezicule sau leziuni ale mucoaselor), tratamentul cu fenitoină trebuie întrerupt. Cele mai bune rezultate în tratamentul SSJ sau NET sunt obținute prin diagnosticul precoce și oprirea administrării oricărui medicament suspect. Întreruperea imediată este asociată cu un prognostic mai bun. Dacă un pacient a dezvoltat SSJ sau NET la administrarea de fenitoină, tratamentul cu acest medicament nu mai trebuie reluat niciodată.

Dacă erupția cutanată este moderată (de tip scarlatiniform sau morbiliform), terapia poate fi reluată după dispariția completă a manifestărilor cutanate. Dacă după reluarea tratamentului cu fenitoină manifestările cutanate reapar, tratamentul cu fenitoină este contraindicat.

Datele de literatură publicate sugerează că, deși rămâne rar, riscul de reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, SSJ, NET, și hepatotoxicitate este mai mare la pacienții de rasă neagră.

Studii efectuate la pacienți cu origine chineză au relevat o asociere puternică între riscul de a dezvolta SSJ/NET la pacienții care utilizează carbamazepină și prezența HLA-B*1502, o variantă alelică moștenită a genei HLA-B. Dovezi limitate sugerează că HLA-B*1502 poate constitui un factor de risc pentru dezvoltarea SSJ/NET la pacienții de origine asiatică, care iau medicamente a căror administrare poate fi asociată cu SSJ/NET, inclusiv fenitoină.

La pacienții cu varianta HLA-B*1502 trebuie avută în vedere evitarea administrării de medicamente cu risc de apariție a SSJ/NET, atunci când sunt disponibile terapii alternative.

Prezența HLA-B*1502 la pacienții de origine thailandeză sau chineză Han poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a SSJ în cazul administrării fenitoinii. La această categorie de pacienți utilizarea fenitoinii se va face numai dacă potențialele beneficii depășesc riscurile.

În rândul populației caucaziene și de origine japoneză, frecvența prezenței HLA-B*1502 este foarte scăzută și prin urmare nu a fost posibilă evaluarea unui potențial risc. Nu sunt disponibile la ora actuală informații cu privire la asocierea de risc în cadrul altor etnii.

Având în vedere raportările izolate în care fenitoina este asociată cu exacerbarea porfiriei, este necesară prudență în utilizarea medicației la pacienții care suferă de această boală.

Înainte și pe toată durata tratamentului hemoleucograma trebuie controlată periodic.

În timpul tratamentului se recomandă păstrarea unei bune igiene bucale, datorită posibilității de apariție a gingivitei hipertrofice, chiar și la doze terapeutice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Fenitoina prezintă numeroase interacțiuni cu alte medicamente.

Fenitoina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și poate fi deplasată de pe situsurile de legare de către medicamentele cu care intră în competiție, rezultând astfel o concentrație plasmatică mai mare a formei libere (farmacologic activă).

Interacțiunile cu medicamente care inhibă metabolizarea fenitoină sunt foarte importante, această metabolizare fiind saturabilă (cinetică de ordinul 0); astfel, pot apărea concentrații toxice ale fenitoină la pacienții care primesc medicație care inhibă, chiar și în proporție mică, metabolizarea sau la pacienții cu funcție hepatică afectată.

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatică ale fenitoină:

- Analgezice și antiinflamatoare: fenilbutazonă, salicilați.
- Anestezice: halotan.
- Antibacteriene: cloramfenicol, eritromicină, izoniazidă, sulfonamide.
- Antiepileptice: derivați de succinimidă, de exemplu etosuximidă.
- Antimicotice: amfotericină B, fluconazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol.
- Benzodiazepine, medicamente psihotrope: clordiazepoxid, diazepam, fenotiazine, disulfiram, metilfenidat, trazodonă, viloxazină.
- Blocante ale canalelor de calciu, medicamente cardiovasculare: amiodaronă, anticoagulante cumarinice, diltiazem, nifedipină, ticlopidină.
- Antagoniști H₂: cimetidină, ranitidină.
- Hormoni: estrogeni.
- Antidiabetice orale: tolbutamidă.
- Inhibitori ai pompei de protoni: omeprazol.
- Inhibitori ai recaptării serotoninei: fluoxetină, fluvoxamină, sertralină.

Medicamente care pot să scadă concentrațiile plasmatică ale fenitoină:

- Antibacteriene: rifampicină.
- Antiepileptice: vigabatrină.
- Medicamente pentru ulcer peptic: sucralfat.
- Bronhodilatatoare: teofilină.
- Antihipertensive antiadrenergice: rezerpină.
- Antianemice: acid folic, folinat de calciu.
- Antivirale: nelfinavir.

Un studiu de interacțiune farmacocinetică între nelfinavir și fenitoină, ambele administrate pe cale orală, a arătat că nelfinavirul a redus valorile ASC ale fenitoină totale și fenitoină libere cu 29%, respectiv 28%. Prin urmare, concentrația de fenitoină trebuie monitorizată în timpul administrării concomitente cu nelfinavir, deoarece nelfinavirul poate reduce concentrația plasmatică a fenitoină.

Concentrațiile plasmatică ale fenitoină pot fi, de asemenea, scăzute de administrarea concomitentă de sunătoare (*Hypericum perforatum*). Acest lucru se datorează inducerii enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor. Prin urmare, preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare nu trebuie combinate cu fenitoină. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după încetarea tratamentului cu sunătoare. Dacă un pacient a luat sunătoare, trebuie verificat nivelul de anticonvulsivant și trebuie oprit administrarea de sunătoare. La întreruperea administrării preparatelor de sunătoare nivelurile de anticonvulsivant pot crește, prin urmare poate fi necesară ajustarea dozei de anticonvulsivant.

Medicamente care pot crește sau scădea concentrațiile plasmatică ale fenitoină și invers:

- Antibacteriene: ciprofloxacină.
- Antineoplazice: bleomicină, carboplatină, cisplatină, carmustină, vinblastină, metotrexat.
- Antiepileptice: carbamazepină, fenobarbital, acid valproic și valproat de sodiu.

- Antiacizi.

Consumul acut de alcool poate crește concentrațiile plasmatice ale fenitoină, în timp ce consumul cronic poate să le scadă.

Cu toate că nu este o interacțiune farmacocinetică adevărată, antidepresivele triciclice și fenotiazidele pot precipita crize epileptice la pacienți susceptibili, fiind necesară ajustarea dozei de fenitoină.

Medicamentele ale căror eficacitate poate fi afectată de fenitoină:

- Antibacteriene: rifampicină, doxiciclină.
- Agenți antimicotici (azoli).
- Agenți antineoplazici: dacarbazină.
- Blocanți ale canalelor de calciu.
- Medicamente psihotrope: clozapină, paroxetină.
- Anticonvulsivante: lamotrigină.
- Corticosteroizi.
- Anticoagulante cumarinice: dicumarol.
- Imunosupresoare: ciclosporină.
- Vitamina D.
- Diuretice: furosemid.
- Analgezici opioizi: metadonă.
- Blocanți neuromusculari.
- Inhibitori ai recaptării serotoninei: sertralină.
- Antiparkinsoniene: L-dopa.
- Medicamente cardiovasculare: mexiletină, chinidină, digitoxină.
- Hormoni: estrogeni, contraceptive orale.
- Bronhodilatatoare (xantine): teofilină.

Se recomandă prudență când se folosesc concomitent nifedipină sau verapamil cu fenitoină. Toate se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, rezultând astfel o concentrație plasmatică mai mare a formei libere.

Fenitoina poate crește glicemia și, de aceea, este necesară ajustarea dozei de insulină sau de antidiabetice orale (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de fenitoină și diazoxid oral, deoarece poate să scadă eficacitatea fenitoină și efectul hiperglicemic al diazoxidului.

Efectul fenitoină asupra warfarinei este variabilă și trebuie determinat timpul de protrombină atunci când aceste medicamente sunt combinate.

Determinări ale nivelului plasmatic sunt deosebit de utile în cazurile în care sunt suspectate posibile interacțiuni medicamentoase.

Investigații diagnostice

Fenitoina poate reduce proporția iodului legat de proteine, interferând astfel cu teste ale funcției tiroidiene; poate provoca o ușoară scădere a concentrației serice ale tiroxinei totale și libere, probabil, ca rezultat al metabolismului periferic îmbunătățit. Aceste schimbări nu conduc la hipotiroidism clinic și nu afectează nivelul de TSH circulant. Acesta poate fi, prin urmare, utilizat pentru diagnosticul hipotiroidismului la pacienții aflați sub tratament de fenitoină. Fenitoina nu interferează cu testele de absorbție și suprimare utilizate în diagnosticul de hipotiroidism. Cu toate acestea, poate produce valori mai mici decât cele normale la testele de supresie suprarenală cu dexametazonă sau metiraponă. Fenitoina poate determina creșterea nivelurilor serice ale glucozei, fosfatazei alcaline și γ GT și reducerea nivelurilor serice de calciu și acid folic. Se recomandă măsurarea concentrațiilor serice de acid folic cel puțin o dată la 6 luni, și administrarea suplimentelor de acid folic, dacă este necesar. Poate afecta testele metabolismului glucidic din sânge.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Proporția malformațiilor la nou-născuții mamelor tratate cu antiepileptice este de 2-3 ori mai mare decât în populația normală (aproximativ 3%). Cele mai frecvente malformații congenitale sunt fantele labiale și malformațiile cardiovasculare.

Există probleme metodologice intrinseci în obținerea unor date adecvate cu privire la teratogenitatea medicamentelor la om. Factorii genetici sau starea epileptică în sine pot fi mai importante în cauzarea malformațiilor decât tratamentul medicamentos. Marea majoritate a mamelor care utilizează medicamente anticonvulsivante nasc copii normali. Este important de remarcat faptul că medicamentele anticonvulsivante nu trebuie întrerupte la pacienții la care medicamentul este administrat pentru a preveni crizele majore, din cauza posibilității de precipitare puternică a stării de rău epileptic însoțită de hipoxie și amenințare a vieții. În cazurile individuale, în care severitatea și frecvența tulburărilor convulsive sunt de așa natură încât înlăturarea medicamentelor nu reprezintă o amenințare serioasă pentru pacientă, întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare înainte și în timpul sarcinii, deși chiar convulsii minore pot reprezenta pericol pentru dezvoltarea embrionului sau fătului.

Pe lângă malformațiile congenitale cu incidență crescută, cum ar fi despicătura velo-palatină și labială și malformațiile cardiace la copiii femeilor care au primit fenitoină și alte medicamente antiepileptice, a fost recent raportat sindromul hidantoinic fetal. Acesta constă în deficiență de creștere prenatală, deficiență mintală și microencefalie la nou-născuții mamelor care au primit fenitoină, barbiturice, alcool sau trimetadionă. Totuși, toate aceste caracteristici sunt legate între ele și sunt frecvent asociate cu retardarea creșterii intrauterine din alte cauze.

Administrarea concomitentă sau tratamentul complementar cu alte medicamente antiepileptice trebuie evitată în timpul sarcinii, deoarece tratamentul combinat crește incidența malformațiilor congenitale.

Au fost raportate cazuri izolate de afecțiuni maligne, inclusiv neuroblastom, la copiii ale căror mame au primit fenitoină în timpul sarcinii.

În timpul sarcinii poate să apară o creștere a frecvenței crizelor la unele paciente, probabil din cauza modificării absorbției sau metabolismului fenitoinii. Măsurarea periodică a nivelului fenitoinii plasmatică la pacientele gravide este deosebit de importantă pentru o ajustare corespunzătoare a dozelor. Cu toate acestea, restabilirea postpartum a dozei inițiale va fi, probabil, indicată.

Inductoarele enzimatică, fenitoina în particular, pot provoca uneori un sindrom hemoragic în primele 24 de ore de viață ale nou-născutului mamei tratate cu antiepileptice. Profilaxia cu vitamina K₁ administrată oral în ultima lună de sarcină și un aport adecvat la nou-născut sunt eficiente. Rareori pot să apară tulburări ale metabolismului fosfocalcic și ale mineralizării osoase.

Alăptarea

Alăptarea nu este recomandată la femeile care se tratează cu fenitoină, din cauza excreției fenitoinii în concentrații mici în laptele uman.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fenitoina poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită reacțiilor nervos centrale care pot să apară: amețală, somnolență, vertij, tulburări de vedere, confuzie mentală, sindrom cerebelo-vestibular, ataxie.

4.8 Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice

Complicații hematopoietice rare și uneori letale au fost raportate ocazional, în asociere cu administrarea de fenitoină. Acestea includ trombocitopenie, leucopenie, granulocitopenie,

agranulocitoză, pancitopenie cu sau fără supresia măduvei osoase și anemie aplastică. Au apărut, de asemenea macrocitoză și anemie megaloblastică, care însă, de obicei, răspund la terapia cu acid folic. Există o serie de rapoarte sugerând o relație între fenitoină și dezvoltarea limfadenopatiei (locale și generalizate), inclusiv hiperplazie benignă a ganglionilor limfatici, pseudolinfom, limfom și boala Hodgkin. Deși o relație cauză-efect nu a fost stabilită, apariția limfadenopatiei indică necesitatea de a diferenția o astfel de condiție de la alte tipuri de patologii ale ganglionilor limfatici. Implicarea ganglionilor limfatici poate să apară cu sau fără simptome și semne asemănătoare cu boala serului, de exemplu febră, erupții cutanate și implicarea ficatului. În toate cazurile de limfadenopatie este indicată monitorizarea pentru o perioadă extinsă și trebuie făcute toate eforturile pentru a obține controlul convulsiilor cu ajutorul medicamentelor antiepileptice alternative. În timpul tratamentului cu fenitoină trebuie să se efectueze hemogramă frecventă.

Tulburări ale sistemului imunitar

A fost raportat sindrom de hipersensibilitate la anticonvulsivante (SHA) care, în cazuri rare, poate fi fatal (sindromul poate include, dar nu se limitează la simptome cum ar fi artralgii, eozinofilie, febră, disfuncție hepatică, limfadenopatie sau erupții cutanate), pot să apară lupus eritematos sistemic, poliarterită nodoasă, anomalii ale imunoglobulinelor, reacții anafilactoide și anafilaxie. Mecanismul este necunoscut. Intervalul dintre prima expunere la medicament și apariția simptomelor este de obicei 2-4 săptămâni, dar au fost raportate și la pacienții cărora li s-au administrat anticonvulsivante timp de 3 luni sau mai mult. Mai multe rapoarte individuale de caz au sugerat că ar putea exista o creștere a incidenței reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate și hepatotoxicitate, la pacienții de rasă neagră, la pacienții cu antecedente familiale de acest sindrom sau la cei care au suferit în trecut de acest sindrom și la pacienții imunodeprimați. Dacă pacientul este diagnosticat cu SHA, trebuie întrerupt tratamentul cu fenitoină și se vor utiliza măsuri de susținere corespunzătoare.

Tulburări metabolice și de nutriție

Hiperglicemie.

Tulburări ale sistemului nervos

Cele mai frecvente manifestări întâlnite în cursul tratamentului cu fenitoină sunt legate de acest sistem și sunt de obicei dependente de doză. Acestea includ nistagmus, ataxie, dizartrie, capacitate de coordonare scăzută, confuzie mentală, parestezii, somnolență și vertij. Au fost observate amețală, insomnie, nervozitate tranzitorie, spasme musculare, pervertirea gustului, pierderea apetitului alimentar și cefalee. Au fost, de asemenea, raportate cazuri rare de dischinezie induse de fenitoină, inclusiv coree, distonie, tremor și asterixis, similare cu cele induse de fenotiazină și alte neuroleptice. Există rapoarte ocazionale de disfuncții cerebeloase ireversibile asociate cu supradozaje de fenitoină severe. Polineuropatie periferică predominant senzorială a fost observată la pacienții care au primit tratament cu fenitoină pe termen lung.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Pneumonită, rare raportări de infiltrate și fibroză pulmonară.

Tulburări gastro-intestinale

Greață, vărsături, constipație; hipertrofie gingivală, îngroșarea buzelor.

Tulburări hepatobiliare

Hepatită toxică, afectare hepatică, icter colestatic.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Apar frecvent erupții cutanate tranzitorii scarlatiniforme sau morbiliforme, însoțite uneori de febră, în special la copii și tineri; erupția morbiliformă este cea mai comună; alte forme ale dermatitei apar mai rar. În acest caz se impune întreruperea tratamentului; dacă erupția cutanată tranzitorie reapare după reinstituirea tratamentului, administrarea fenitoinii este contraindicată. Foarte rar s-au raportat, de asemenea, reacții adverse cutanate severe (RACS) de tip: dermatită buloasă, exfoliativă sau purpurică, lupus eritematos, sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), (vezi pct. 4.4). Pot să mai apară: hirsutism, hipertricoză, hiperpigmentație.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Au fost raportate cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienți la care s-a administrat tratament pe termen lung cu fenitoină. Mecanismul prin care fenitoina afectează metabolismul osos nu a fost identificat. Hipocalcemie, hipofosfatemie și niveluri scăzute de metaboliți ale vitaminei D au fost, de asemenea, raportate.

Pot să mai apară asprirea trăsăturilor faciale, poliartropatie și rar contractură Dupuytren.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Nefrită interstițială.

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Rar poate să apară boală Peyronie.

Investigații diagnostice

Fenitoina poate determina reducerea nivelurilor serice de acid folic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomele inițiale sunt nistagmus, ataxie, dizartrie, urmate de hipotensiune arterială, dispariția reflexelor pupilare, comă și deces care survine prin deprimare respiratorie și apnee. Doza letală la adult este cuprinsă între 2-5 g fenitoină. Doza letală la copii nu este cunoscută.

Tratamentul este nespecific, din moment ce nu există antidot. Se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale într-o unitate de terapie intensivă. În cazul în care au trecut mai puțin de 4 ore de la administrarea medicamentului se recurge la golirea stomacului. Se recomandă menținerea permeabilității căilor aeriene, poate fi necesară respirația artificială și administrarea de oxigen. Poate fi considerată și hemodializa, deoarece fenitoina nu este complet legată de proteinele plasmatiche. Exsanguinotransfuzia a fost utilizată în tratamentul intoxicațiilor severe la copii.

În cazurile de supradozaj acut trebuie avut în vedere și posibilitatea prezenței altor deprimante ale SNC, inclusiv alcool.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de hidantoină, codul ATC: N03AB02

Fenitoina este un derivat de hidantoină, cu proprietăți anticonvulsivante, antiaritmice și de inducție enzimatică.

La nivel cortical fenitoina blochează canalele de sodiu voltaj-dependente, cu prelungirea stării lor inactive și cu micșorarea conductanței pentru Na⁺. Stabilizarea membranei neuronale are drept consecință inhibarea generării potențialelor de acțiune repetitive. Se produce și o diminuare a permeabilității membranei pentru ionii de calciu. La concentrații mari fenitoina reduce eliberarea de noradrenalină și serotonină, favorizează recaptarea dopaminei și inhibă monoaminooxidaza. Fenitoina stabilizează pragul de descărcare a neuronilor din focarele epileptogene și limitează difuzarea descărcărilor repetitive. Suprimă preponderent faza tonică a convulsiilor.

Dozele terapeutice nu modifică practic proprietățile miocardului normal, cu excepția reducerii duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective la nivelul sistemului His-Purkinje prin același mecanism de blocare a canalelor de sodiu (antiaritmice clasa I b). În intoxicația digitalică, fenitoina

împiedică fenomenele de postdepolarizare tardivă în fibrele Purkinje și scurtează durata perioadei refractare în nodulul atrioventricular (crescută în intoxicația cu digitalice). Fenitoina, deși nu are efecte analgezice propriu-zise, inhibă transmiterea durerii prin fibrele nervoase.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Fenitoina se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea după administrarea orală este variabilă și influențată de diverși factori, cu toate acestea, absorbția estimată prin tehnici non-lineare a fost completă.

Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic (aproximativ 90%), mai puțin în hipoalbuminemii, la nou-născuți și vârstnici, în insuficiența hepatică, la uremici sau în cazul administrării concomitente de medicamente care deplasează fenitoina de pe proteine. Volumul aparent de distribuție este 0,52-1,19 l/kg. Forma liberă pătrunde rapid în sistemul nervos central și în lichidul cefalorahidian.

Epurarea se face predominant hepatic prin transformare în metaboliți inactivi (în principal 5-hidroxi-fenil). Metabolizarea este saturabilă, o creștere moderată a dozelor determină o creștere importantă a concentrațiilor plasmatic, prin reducerea vitezei de eliminare. La concentrații plasmatic mici, epurarea se realizează după o cinetică de ordinul I (dependentă de substrat). La concentrații plasmatic mari, cinetica trece de la ordinul I la ordinul 0 (cinetică intermediară); astfel creșteri mici ale dozei determină creșteri mari ale concentrației plasmatic a fenitoinii. Acest mecanism explică valorile disperse ale timpului de înjumătățire plasmatică, care se situează între 7 și 42 de ore, în funcție de doză. La atingerea platoului concentrației plasmatic, timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ 22 de ore; platoul concentrației plasmatic se obține după 7-10 zile, din cauză că fenitoina își inhibă propriul metabolism.

Posologia fenitoinii este dificil de stabilit din cauza variabilității interindividuale în absorbție, metabolizare, cinetică intermediară, interacțiuni farmacologice. Concentrațiile plasmatic ale fenitoinii se corelează bine cu efectele terapeutice, iar monitorizarea concentrației plasmatic a fenitoinii este utilă în individualizarea dozelor. Concentrațiile plasmatic eficiente terapeutic sunt cuprinse între 10-20 μg/ml; la unii pacienți controlul simptomelor se obține în afara acestor valori. Concentrațiile la care apar fenomene toxice (>20 μg/ml) sunt apropiate de intervalul terapeutic. Din cauza variabilității în legarea de proteine, este utilă determinarea formei plasmatic libere a fenitoinii (activă farmacologic); se poate realiza și determinarea concentrației în salivă, care conține doar formă liberă.

Metaboliții excretați prin bilă sunt reabsorbiți și eliminați pe cale urinară. Fenitoina se elimină prin urină ca metabolit hidroxilat sau nemodificată (în doze mari). Traversează placenta și se elimină în cantități mici în laptele matern.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de cartofi
Amidon de porumb
Talc
Acid stearic
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.

Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2115/2009/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2015.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.