FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sinergina 100 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de fenitoína.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos redondos, birranurados, ligeramente convexos, de 8 mm de diámetro y color blanco.
Las ranuras sirven únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir el comprimido en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sinergina está indicada en el tratamiento de los siguientes tipos de epilepsia.

- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas (Convulsión de gran mal).
- Crisis parciales complejas.
- Tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Para obtener el máximo beneficio, se debe realizar un ajuste de la dosis de forma individualizada. En algunos casos será necesario determinar los niveles séricos del medicamento para obtener la dosis adecuada. En la mayoría de los casos, con niveles plasmáticos de fenitoína entre 10 microgramos/ml y 20 microgramos/ml, se obtiene un control óptimo de las crisis epilépticas sin signos clínicos de toxicidad, aunque algunos casos leves de crisis tónico-clónicas pueden controlarse con niveles séricos más bajos. A las dosis recomendadas, se requiere un periodo de 7 a 10 días para que los niveles séricos de fenitoína alcancen el estado de equilibrio, por ello, los cambios en la dosis se deben realizar en intervalos de 7 a 10 días.

Adultos
Los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con una dosis de inicio de 300 mg al día, dividida en tres tomas iguales (1 comprimido de 100 mg cada 8 horas antes de las comidas). Posteriormente se ha de realizar un ajuste de dosis individualizado. Para la mayoría de los adultos, la dosis de mantenimiento es de 300 a 400 mg al día, dividida en tres o cuatro tomas iguales. La dosis máxima es de 600 mg al día.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En aquellos pacientes que requieran alcanzar de forma rápida niveles séricos de fenitoína en estado de equilibrio, y en los que no se quiere utilizar la vía intravenosa, el tratamiento puede iniciarse con una dosis de carga por vía oral. Esta forma de dosificación debe reservarse para pacientes hospitalizados, ya que se requiere monitorizar los niveles séricos del medicamento. Pacientes con enfermedad renal o hepática no deben recibir esta dosis de carga por vía oral.

La dosis de carga por vía oral recomendada es de 1.000 mg de fenitoína dividida en tres dosis (400 mg, 300 mg, 300 mg) administradas a intervalos de 2 horas. La dosis de mantenimiento se instaura 24 horas después de la dosis de carga oral, realizando una determinación de los niveles séricos del medicamento de forma frecuente.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)
Deberá tenerse en consideración la posibilidad de interacciones farmacológicas dado que suele tratarse de pacientes polimedicados.

Población pediátrica
La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg/día dividido en 2-3 dosis iguales. A partir de esta dosis se realiza un ajuste individualizado según la respuesta hasta un máximo de 300 mg/día. La dosis diaria de mantenimiento recomendada es de 4mg/kg/día a 8 mg/kg/día. En función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos de fenitoína, la dosis se puede aumentar lentamente hasta un máximo de 300 mg/día. Si la dosis diaria no puede ser dividida equitativamente, la dosis mayor debe darse por la noche.

Recién nacidos
La absorción de fenitoína tras la administración oral a recién nacidos es impredecible. Por lo tanto, el metabolismo de la fenitoína puede estar disminuído. Es por tanto, especialmente importante monitorizar los niveles séricos del medicamento en los recién nacidos.

Esta presentación no es adecuada para su uso en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes para los que por su peso el ajuste de dosis no sea posible con esta presentación de fenitoína 100 mg comprimidos (por ejemplo, pacientes de menos de 40 kilos de peso, debido a la imposibilidad de repartir la dosis en al menos dos tomas separadas).

Forma de administración
Vía oral.

Después de cada dosis de este medicamento deberá tomarse por lo menos medio vaso de agua. En aquellos casos en que el paciente muestre tendencia a las náuseas y pesadez gástrica, las dosis pueden ser administradas durante o después de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Administración concomitante con delavirdina debido a la potencial pérdida de respuesta virológica por posible resistencia a delavirdina o a los medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Fenitoína no es eficaz para el tratamiento de las crisis de ausencia (epilepsia de pequeño mal). Si se observan crisis tónico-clónicas (epilepsia de gran mal) y de ausencia de forma conjunta, será necesario establecer un tratamiento farmacológico combinado.

La fenitoína puede precipitar o agravar las crisis de ausencia y crisis mioclónica.

La fenitoína no está indicada en el tratamiento de las convulsiones por hipoglucemia u otras causas metabólicas. Para distinguirlas se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados.

No se debe interrumpir bruscamente el tratamiento con fenitoína, ya que podría aumentar la frecuencia de las convulsiones, pudiéndose producir un estatus epiléptico. Cuando a juicio del médico, se necesite una reducción de la dosis, una interrupción o una sustitución del tratamiento, esta se debe hacer de manera gradual. Sin embargo, en los casos en los que se ha producido una reacción alérgica o de hipersensibilidad al medicamento, puede ser necesaria una sustitución rápida a una terapia alternativa. En este caso, el tratamiento alternativo debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca al grupo de las hidantoínas. Se debe advertir a los pacientes que estén en tratamiento con fenitoína, de la importancia de un estricto cumplimiento en el régimen de dosis prescrito.

En caso de que se requiera un cambio en el tratamiento del paciente desde Sinergina (fenitoína ácida) a un medicamento que contenga fenitoína en forma de sal sódica, o viceversa, podrán ser necesarios ajustes de la dosis y monitorización de los niveles séricos de fenitoína. Esto es debido a que hay aproximadamente un 8% más de contenido de medicamento en la forma ácida en comparación con las formas que contienen la sal sódica del medicamento.

Se ha observado que existe un pequeño porcentaje de pacientes que metabolizan la fenitoína a una velocidad inferior al resto. Esta lenta metabolización puede ser debida a una disponibilidad enzimática limitada y a una falta de inducción que parece estar determinada genéticamente.

La ingesta aguda de alcohol puede incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que la ingesta crónica de alcohol puede disminuirlos (ver sección 4.5).

Debe incidirse sobre la importancia de una buena higiene bucal para minimizar la aparición de hiperplasia gingival y posibles complicaciones.

Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se han notificado casos de síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que estaban tomando medicamentos anticonvulsivantes, incluyendo fenitoína. Alguno de estos acontecimientos han sido mortales o amenazantes para la vida.

El síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS)/síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) normalmente, aunque no en exclusiva, se presenta con fiebre, erupción, y/o linfadenopatía, en asociación con otro órgano-sistema, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden asemejarse a una infección viral aguda. Otras manifestaciones comunes incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo comprendido entre la primera exposición al medicamento y la aparición de los síntomas es generalmente de 2 a 4 semanas, pero se han notificado casos en los que los pacientes llevaban recibiendo anticonvulsivantes 3 o más meses. Si estos síntomas aparecen, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. El tratamiento con fenitoína debe interrumpirse en caso de que no pueda establecerse una etiología alternativa para los signos y síntomas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) son los pacientes de raza negra, los pacientes que han desarrollado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros anticonvulsivantes), los pacientes con antecedentes familiares de este síndrome y los pacientes inmunodeprimidos. El síndrome es más grave en personas previamente sensibilizadas.

Efectos sobre el sistema nervioso central
Los niveles plasmáticos de fenitoína por encima del margen terapéutico óptimo pueden producir estados confusionales como delirios, psicosis, encefalopatías, o raramente, disfunción cerebelosa irreversible y atrofia cerebelosa. Por esta razón, se recomienda la determinación de los niveles séricos del medicamento cuando aparezca el primer signo de toxicidad aguda. Si estos niveles séricos son elevados se debe disminuir la dosis del medicamento, y si los síntomas persisten se recomienda interrumpir el tratamiento con fenitoína.

Pensamientos y comportamientos suicidas
Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metaanálisis de los ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de aparición de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo con fenitoína.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) que soliciten ayuda médica de forma inmediata si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Sistema hematopoyético
Durante la administración de fenitoína, se han notificado de manera ocasional, complicaciones hematopoyéticas, algunas mortales. Estas notificaciones han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. La administración de fenitoína se ha asociado a linfadenopatía (local o generalizada) incluyendo hiperplasia benigna de ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin, aunque no se ha podido establecer una relación causa-efecto. Por tanto, es importante antes de interrumpir el tratamiento con Sinergina, descartar otros tipos de patología de los ganglios linfáticos. La afectación de los ganglios linfáticos puede producirse con o sin signos y síntomas que recuerden al Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS)/ Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4- Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos). En todos los casos de linfadenopatía está indicado un seguimiento a largo plazo, y deberá hacerse todo lo posible para obtener el control de las convulsiones, utilizando antiepilépticos alternativos. Se han comunicado casos de anemia megaloblástica y macrocitosis que generalmente respondieron al tratamiento con ácido fólico. Cuando se toma de forma conjunta ácido fólico y fenitoína, se puede producir una disminución en el control de las convulsiones.

Daño hepático
El hígado es el principal lugar de biotransformación de la fenitoína.
La administración de fenitoína se ha asociado con hepatitis tóxica y daño hepático, que puede, en casos raros, tener un desenlace de muerte. También se han notificado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo en casos poco frecuentes, insuficiencia hepática aguda.
Estos cuadros clínicos normalmente ocurren durante los dos primeros meses de tratamiento y pueden estar asociados con síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (HSS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4- Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa / Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos). Los pacientes con la función hepática alterada, pacientes de edad avanzada, o aquellos que están gravemente enfermos pueden mostrar signos tempranos de toxicidad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La recuperación de la hepatotoxicidad aguda puede ser rápida; no obstante, también se han producido muertes. Tras la aparición de signos de hepatotoxicidad aguda debe interrumpirse inmediatamente la administración de este medicamento y no volver a administrarse.

El riesgo de hepatotoxicidad y otras reacciones de hipersensibilidad a fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Reacciones dermatológicas graves
La fenitoína puede causar en raras ocasiones reacciones adversas cutáneas graves, tales como la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden llegar a ser mortales. Aunque pueden producirse reacciones cutáneas graves sin previo aviso, se debe informar a los pacientes sobre la incidencia de la aparición de erupción y otros síntomas del síndrome de hipersensibilidad medicamentosa (DHS) o síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4 – Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/ Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos), y deben consultar inmediatamente con su médico si observan cualquier signo o síntoma sospechoso. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

El médico debe indicar al paciente que suspenda el tratamiento con Sinergina si aparecen signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa). Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico. Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de este medicamento, Sinergina no debe ser utilizada de nuevo en el paciente.

Si la erupción es de tipo leve (similar a la del sarampión o escarlatiniforme), se puede reanudar el tratamiento una vez que la erupción haya desaparecido completamente. Si la erupción vuelve a aparecer al reiniciar el tratamiento, está contraindicada la posterior readministración de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas graves y otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

En los estudios en pacientes con ascendencia china se ha encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ y NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA-B, en pacientes que usaban carbamazepina. Algunas evidencias limitadas sugieren que el HLA-B* 1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en individuos de origen Han chino o tailandés que tomaban medicamentos asociados con estas patologías, incluyendo la fenitoína. Se debe considerar el evitar el uso de medicamentos asociados con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo la fenitoína, en pacientes con HLA-B* 1502 positivo cuando haya otras alternativas terapéuticas igualmente disponibles. El uso de fenitoína solo estaría justificado si los beneficios que se esperan superan a los riesgos potenciales. En la población caucásica y japonesa, la posibilidad de ser portador de alelos HLA-B*1502 es extremadamente baja. No existe información suficiente del riesgo asociado en otras etnias.

En distintas publicaciones se ha sugerido que la combinación de fenitoína, irradiaciones en zona craneal y la reducción progresiva del tratamiento con corticosteroides puede estar asociada con el desarrollo de eritema multiforme y/o SSJ y NET.

Los estudios de casos y controles de asociación del genoma completo en pacientes taiwaneses, japoneses, malasios y tailandeses han identificado un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) en portadores de la variante de función disminuida CYP2C9*3.

Metabolismo del CYP2C9
Fenitoína se metaboliza por la enzima CYP450 CYP2C9. Los pacientes que son portadores de las variantes de función disminuida CYP2C9*2 o CYP2C9*3 (metabolizadores intermedios o lentos de los sustratos del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

CYP2C9) pueden tener riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y toxicidad posterior. En pacientes que se sabe que no son portadores de los alelos de función disminuida CYP2C9*2 o CYP2C9*3, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta clínica y puede ser necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Efectos metabólicos
A la vista de notificaciones aisladas que asocian la administración de fenitoína con una exacerbación de la porfiria, se recomienda precaución para su administración en pacientes con esta enfermedad.

Se han notificado casos de hiperglucemia, como resultado del efecto inhibidor de la liberación de insulina por la fenitoína. La fenitoína puede elevar los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, por lo que se recomienda extremar las precauciones en este tipo de pacientes.

Efectos musculoesqueléticos
Se piensa que la fenitoína y otros anticonvulsivantes que inducen el enzima CYP450 afectan indirectamente el metabolismo mineral óseo al incrementar el metabolismo de la Vitamina D_3. Esto puede dar lugar a un déficit de vitamina D y a un mayor riesgo de osteomalacia, fracturas óseas, osteoporosis, hipocalcemia e hipofosfatemia en pacientes epilépticos tratados de forma crónica.

Mujeres en edad fértil
Fenitoína puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas graves y otros resultados adversos del desarrollo (ver sección 4.6).

Sinergina no se debe utilizar en mujeres en edad fértil a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas.

Antes de iniciar el tratamiento con fenitoína en una mujer en edad fértil, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben estar plenamente informadas del riesgo potencial para el feto si toman fenitoína durante el embarazo.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre la necesidad de consultar a su médico tan pronto como estén planeando quedarse embarazadas para considerar el cambio a tratamientos alternativos antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción (ver sección 4.6).

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que contacten con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o piensan que pueden estar embarazadas y están tomando fenitoína.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un mes después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, Sinergina puede dar lugar a un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos efectivos (ver secciones 4.5 y 4.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con medicamentos
La fenitoína se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y es propensa al desplazamiento competitivo.
La fenitoína es metabolizada por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo (CYP) P450 y es particularmente susceptible a las interacciones inhibitorias de medicamentos porque está sujeta a metabolismo saturable. La inhibición metabólica puede producir un incremento significativo de la concentración de fenitoína circulante y aumentar el riesgo de toxicidad medicamentosa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La fenitoína es un potente inductor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamentos y puede reducir los niveles de medicamentos que se metabolizan por estas enzimas.

Hay muchos medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína, o a los que la fenitoína puede afectar, por lo que la determinación de los niveles séricos de fenitoína puede ser de gran ayuda cuando se sospecha alguna interacción medicamentosa.
Las interacciones más frecuentes con otros medicamentos se describen a continuación:

TABLA 1 Medicamentos que potencialmente pueden aumentar los niveles séricos de fenitoína

CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS	PRINCIPIOS ACTIVOS[a]
Analgésicos/antiinflamatorios	azapropazona, fenilbutazona, salicilatos
Anestésicos	halotano
Antibacterianos	cloranfenicol, eritromicina, isoniazida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprima, sulfafenazol, sulfisoxazol, sulfonamidas
Anticonvulsivantes	felbamato, oxcarbazepina, valproato sódico, succinimidas, topiramato
Antifúngicos	anfotericina B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, voriconazol
Antineoplásicos	capecitabina, fluorouracilo
Benzodiazepinas/Psicótropos	clordiazepóxido, diazepam, disulfiram, metilfenidato, trazodona, viloxazina
Bloqueantes de los canales de calcio/agentes cardiovasculares	amiodarona, dicumarol, diltiazem, nifedipino, ticlopidina
Antagonistas-H_2	cimetidina
Inhibidores de la HMG-Co reductasa	fluvastatina
Hormonas	estrógenos
Inmunosupresores	tacrolimus
Antidiabéticos orales	tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	fluoxetina, fluvoxamina, sertralina
Alcohol (ingesta aguda)	

TABLA 2 Medicamentos que potencialmente pueden disminuir los niveles séricos de fenitoína

CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS	PRINCIPIOS ACTIVOS[a]
Antibacterianos	ciprofloxacino, rifampicina
Anticonvulsivantes	vigabatrina
Antineoplásicos	bleomicina, carboplatino, cisplatino, doxorubicina, metotrexato
Agentes antiulcerosos	sucralfato
Antirretrovirales	fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir
Broncodilatadores	teofilina
Agentes cardiovasculares	reserpina
Ácido fólico	ácido fólico
Agentes hiperglucemiantes	diazóxido
Hierba de San Juan	hierba de San Juan
Alcohol (ingesta crónica)	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El cloruro de molindona contiene iones de calcio que interfieren en la absorción de fenitoína. La administración de fenitoína debe distanciarse en el tiempo de la administración de preparados con calcio, incluyendo algunos antiácidos, para evitar problemas de absorción.

TABLA 3 Medicamentos que potencialmente pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína

CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS	PRINCIPIOS ACTIVOS[a]
Antibacterianos	ciprofloxacino
Anticonvulsivantes	carbamazepina, fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico
Antineoplásicos	
Psicótropos	clordiazepóxido, diazepam, fenotiazinas

a. Esta lista no pretende ser completa ni exhaustiva. Deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos específicos.

TABLA 4 Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden ser alterados por la administración de fenitoína

CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS	PRINCIPIOS ACTIVOS[a]
Antibacterianos	doxiciclina, rifampicina, tetraciclina
Anticonvulsivantes	carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, valproato sódico, ácido valproico
Anticoagulantes orales	rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, edoxabán
Antiepilépticos	lacosamida
Antifúngicos	azoles, posaconazol, voriconazol
Antihelmínticos	albendazol, praziquantel
Antineoplásicos	tenipósido
Antirretrovirales	delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir
Broncodilatadores	teofilina
Bloqueantes de los canales de calcio/agentes cardiovasculares	digitoxina,digoxina, mexiletina, nicardipino, nimodipino, nisodipino, quinidina, verapamilo
Corticosteroides	
Anticoagulantes cumarínicos	warfarina
Ciclosporina	
Diuréticos	furosemida
Inhibidores de la agregación plaquetaria	ticagrelor
Inhibidores de la HMG-Co reductasa	atorvastatina, fluvastatina, simvastatina
Hormonas	estrógenos, anticonceptivos orales
Agentes hiperglucemiantes	diazóxido
Inmunosupresores	
Bloqueantes neuromusculares	alcuronio, cisatracurio, pancuronio, rocuronio, vecuronio
Analgésicos opioides	metadona
Antidiabéticos orales	clorpropamida, gliburida, tolbutamida

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Psicótropos/antidepresivos	clozapina, paroxetina, quetiapina, sertralina
Vitaminas	vitamina D

a. Esta lista no pretende ser completa ni exhaustiva. Deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos específicos.

Aunque no se considera una verdadera interacción, los antidepresivos tricíclicos pueden precipitar la aparición de convulsiones en pacientes susceptibles, por lo que se puede necesitar un reajuste de las dosis de fenitoína.

La administración concomitante de fenitoína y valproato se ha relacionado con un aumento del riesgo de hiperamoniaquemia relacionada con el valproato. Se debe vigilar a los pacientes tratados concomitantemente con estos dos medicamentos para detectar signos y síntomas de hiperamoniaquemia.

Nutrición enteral/ interacciones con preparados nutricionales
Ciertas publicaciones científicas sugieren que los pacientes que han recibido preparados de nutrición enteral y/o suplementos nutricionales tienen unos niveles séricos de fenitoína más bajos de lo esperado. Por tanto, se recomienda que fenitoína no sea administrada de forma concomitante con la nutrición enteral. En estos pacientes, puede ser necesaria una monitorización más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

Interacción con las pruebas de laboratorio
La fenitoína puede reducir los niveles séricos de yodo unido a proteínas. También puede producir resultados inferiores a los normales en los test de dexametasona o en el test de metirapona. La fenitoína puede producir aumentos de la glucosa en sangre o de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), así como puede afectar a las pruebas de metabolismo del calcio y glucosa en sangre.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Existen una serie de problemas metodológicos para obtener datos adecuados sobre la teratogenicidad del medicamento en humanos. Los factores genéticos o la condición epiléptica en sí misma puede ser más importante que la terapia con el medicamento, en la aparición de defectos del nacimiento. La gran mayoría de madres con medicación anticonvulsivante tienen niños normales. Es importante señalar que no debe interrumpirse el tratamiento anticonvulsivante en pacientes en los que el medicamento se administra para prevenir crisis mayores debido a la alta probabilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia que necesita atención médica y supone un peligro de muerte.

En casos individuales en los que la gravedad y frecuencia de las crisis son tales que la retirada del medicamento no supone una amenaza seria para el paciente, puede considerarse la interrupción de la medicación antes o durante el embarazo, aunque no puede asegurarse que incluso las crisis menores, no supongan riesgo alguno para el desarrollo del embrión o del feto.

Durante el embarazo puede aparecer un aumento en la frecuencia de las crisis convulsivas debido a la alteración de la farmacocinética de la fenitoína. En el tratamiento con fenitoína de mujeres embarazadas, como guía para un ajuste adecuado de la dosis, pueden resultar muy útiles las determinaciones periódicas de las concentraciones séricas del medicamento, recuperando después del parto, la dosis que se necesitaba antes del embarazo.

Varios informes sugieren una asociación entre el uso de anticonvulsivantes en mujeres con epilepsia y una alta incidencia de defectos congénitos en bebés nacidos de estas mujeres. Se dispone de más datos para

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fenitoína y fenobarbital, puesto que son los anticonvulsivantes prescritos con mayor frecuencia. Informes menos sistemáticos o puntuales sugieren una posible similar asociación con el uso de todos los anticonvulsivantes conocidos.

Los informes que sugieren una mayor incidencia de defectos congénitos en niños de madres con epilepsia tratadas con fármacos no pueden considerarse como prueba definitiva de relación causa-efecto.

Así mismo también se han notificado casos de un síndrome hidantoínico fetal, que se caracteriza por anormalidades del crecimiento prenatal, incluyendo microcefalia y deficiencia mental. Si bien este síndrome se ha notificado en madres que tomaban fenitoína, barbitúricos, alcohol o trimetadiona, todas estas características están interrelacionadas y frecuentemente asociadas con el retraso del crecimiento intrauterino por otras causas.

También se ha comunicado la aparición de varios casos de cáncer, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres se encontraban en tratamiento con fenitoína durante el embarazo.

Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras lo toma, debe informarse a la paciente del riesgo potencial para el feto.

La fenitoína administrada antes del parto produce déficit de vitamina K, y por tanto de los factores de coagulación relacionados con esta vitamina. El riesgo de sangrado en la madre o en el recién nacido puede prevenirse o corregirse con la administración profiláctica de esta vitamina a la madre en el último mes de embarazo y al recién nacido inmediatamente después del nacimiento.

La fenitoína es teratógena en ratas, ratones y conejos (ver sección 5.3).

Fenitoína atraviesa la placenta en humanos. La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En humanos, la exposición a fenitoína durante el embarazo se relaciona con una frecuencia de anomalías graves de 2 a 3 veces mayor que la de la población general, que tiene una frecuencia del 2-3%. Se han notificado anomalías, como hendiduras bucofaciales, anomalías cardíacas, anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y el retraso del crecimiento intrauterino), ya sea individualmente o como parte del síndrome hidantoínico fetal entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia que usaron fenitoína durante el embarazo. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína en monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.

Este medicamento no se debe utilizar durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender los riesgos de tomar fenitoína durante el embarazo.

Si, según una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios, no hay una opción de tratamiento alternativa adecuada y se continúa el tratamiento con Sinergina, se debe utilizar la dosis efectiva más baja de fenitoína. Si una mujer planea quedarse embarazada, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. Si una mujer se queda embarazada mientras toma fenitoína, se debe derivar a un especialista para reevaluar el tratamiento con fenitoína y considerar opciones de tratamiento alternativas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia
No está recomendada la lactancia en mujeres en tratamiento con fenitoína, ya que hay indicios de que se excreta a bajas concentraciones por la leche materna. La concentración de fenitoína en la leche materna es aproximadamente un tercio de la concentración plasmática de la madre.

Fertilidad
Aunque en los estudios realizados con animales fenitoína no tuvo efectos directos sobre la fertilidad, la administración de este medicamento produce reducción de la tasa de fecundidad en ratas macho (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto de la fenitoína sobre la fertilidad de las hembras.

No se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil a menos que se considere que el beneficio potencial supera los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender el riesgo de daño potencial para el feto si se toma fenitoína durante el embarazo y, por lo tanto, la importancia de planificar cualquier embarazo. Se debe considerar la realización de pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Sinergina.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un mes después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, Sinergina puede dar lugar a un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.5). Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (como un dispositivo intrauterino) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La fenitoína actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas (la frecuencia de las mismas se desconoce, no puede estimarse con los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: en ocasiones, se han informado algunas complicaciones hematopoyéticas, algunas de ellas mortales, asociadas con la administración de fenitoína. Entre ellas se incluyen trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia con o sin supresión medular y anemia aplásica. También se han descrito casos de macrocitosis y anemia megaloblastica.

Existen informes que sugieren una relación entre fenitoína y el desarrollo de linfoadenopatía (local y generalizada) incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin (ver sección 4.4).

Deberán realizarse recuentos sanguíneos frecuentes durante el tratamiento con fenitoína.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuencia no conocida: aplasia pura de la serie roja.

Trastornos del sistema inmunológico: se ha descrito un síndrome de hipersensibilidad medicamentosa/Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección 4.4) lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa y anormalidades en las inmunoglobulinas.

Trastornos vasculares:
Frecuencia no conocida: vasculitis.

Trastornos del Sistema Nervioso: las reacciones adversas en este sistema son frecuentes y generalmente dosis dependientes. Las reacciones incluyen nistagmus, ataxia, habla arrastrada, disminución de la coordinación y confusión mental. Se han notificado casos de atrofia cerebelosa, y parece que es más frecuente con niveles elevados de fenitoína y/o uso prolongado de fenitoína (ver sección 4.4).

También se ha observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, sacudidas motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.

Sa han notificado raramente casos de discinesias inducidas por fenitoína incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por fenotiazida y otros medicamentos neurolépticos.

En pacientes que han recibido tratamiento de larga duración con fenitoína se ha observado una polineuropatía periférica predominantemente sensorial.

Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas y estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, afectación del hígado (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: manifestaciones dermatológicas, a veces acompañadas de fiebre que incluyen erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme es la más frecuente. Se han notificado con una frecuencia muy rara reacciones adversas cutáneas graves, que pueden llegar a ser mortales, incluyen dermatitis ampollosa, exfoliativa o purpúrea, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Jonhson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: endurecimiento de los rasgos faciales, engrosamiento labial, hiperplasia gingival, hipertricosis y enfermedad de Peyronie. El uso de fenitoína a largo plazo (más de 10 años) en pacientes con epilépsia crónica se ha asociado con fracturas óseas y osteomalacia. También se han notificado disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y otras alteraciones del metabolismo óseo, como hipocalcemia, hipofosfatemia y niveles disminuidos de metabolitos de la vitamina D. El mecanismo por el cual fenitoína afecta al metabolismo óseo se desconoce.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacción anafilactoide y anafilaxia.

Población pediátrica
El perfil de acontecimientos adversos de fenitoína es generalmente similar entre niños y adultos. La hiperplasia gingival se produce con mayor frecuencia en pacientes pediátricos y en pacientes con mala higiene bucal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es/

4.9. Sobredosis

No se conoce la dosis letal en pacientes pediátricos. La dosis letal en adultos se estima entre 2 gramos y 5 gramos. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros síntomas son temblores, hiperreflexia, somnolencia, adormecimiento, letargia, habla arrastrada, visión borrosa, náuseas y vómitos. El paciente puede llegar a estar comatoso e hipotenso. La muerte puede deberse a fallo respiratorio y circulatorio.

Existen diferencias marcadas entre individuos en relación a los niveles séricos de fenitoína a los que puede aparecer toxicidad. El nistagmo de mirada lateral aparece normalmente a 20 microgramos/ml y ataxia a 30 microgramos/ml, la disartria y letargia aparecen cuando las concentraciones séricas superan los 40 microgramos/ml si bien se han descrito concentraciones tan elevadas como 50 microgramos/ml sin evidencias de toxicidad.

Se han ingerido dosis de hasta 25 veces la dosis terapéutica de fenitoína dando lugar a concentraciones séricas superiores a 100 microgramos/ml, con recuperación total. Se han notificado casos de disfunción cerebelosa irreversible y atrofia cerebelosa.

Tratamiento
El tratamiento no es específico dado que no existe antídoto conocido.
Debe prestarse atención a la correcta funcionalidad de los sistemas respiratorio y circulatorio y emplear las medidas de apoyo pertinentes. Puede realizarse hemodiálisis ya que fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado transfusión de intercambio total en el tratamiento de intoxicación grave en niños.

En caso de sobredosis aguda, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que estén presentes otros depresores del SNC, incluyendo alcohol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos - Derivados de hidantoína, código ATC: N03AB02

La fenitoína es un medicamento antiepiléptico eficaz en el tratamiento de la epilepsia. Su lugar de acción principal es la corteza motora cerebral donde inhibe la propagación de la actividad convulsivante. Al promover la difusión de sodio desde las neuronas, la fenitoína tiende a estabilizar el umbral de hiperexcitabilidad causada por una excesiva estimulación o por cambios ambientales que reducen el gradiente de sodio de membrana. Esta estabilización incluye la disminución de la potenciación post-tetánica en la sinapsis, lo cual impide la propagación del foco epileptógeno cortical a las zonas cerebrales adyacentes. La fenitoína disminuye la máxima actividad cerebral responsable de la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fenitoína es un ácido débil y por tanto su hidrosolubilidad es limitada incluso en el intestino. El compuesto experimenta una absorción baja y variable después de la administración oral. Tras la absorción oral, se distribuye rápidamente a todos los tejidos.

Distribución

La semivida plasmática de fenitoína en humanos es de unas 22 horas de promedio con un intervalo entre 7 y 42 horas. Los niveles terapéuticos en el estado de equilibrio se alcanzan entre los 7 a 10 días tras el comienzo del tratamiento con las dosis recomendadas de 300 mg/día.

Fenitoína tiene un volumen de distribución aparente de 0,6 l/Kg, el Tmax es entre 4 y 6 horas (rango 3-12 horas) tras una dosis única y se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas (90%), principalmente a albúmina. Los niveles de fenitoína libre pueden alterarse en pacientes cuyas características de unión a proteínas difieren de las normales. La fenitoína se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR), saliva, semen, fluidos gástricos, bilis y leche materna. La concentración de fenitoína en el líquido cefalorraquídeo, cerebro y saliva se aproxima al nivel de fenitoína libre en plasma.

Biotransformación

Fenitoína se transforma en el hígado mediante metabolismo oxidativo. La vía principal es la 4-hidroxilación que produce el 80% de todos los metabolitos. La principal ruta metabólica se realiza a través del citocromo CYP2C9 (90% del aclaramiento intrínseco total) mientras que el CYP2C19 tiene una menor implicación en este proceso (10% de aclaramiento neto intrínseco total). Sin embargo, esta contribución relativa del CYP2C19 al metabolismo de la fenitoína puede incrementarse a concentraciones más altas de fenitoína. Debido a que el sistema enzimático del citocromo implicado en la hidroxilación de la fenitoína en el hígado se satura con altas concentraciones séricas, con pequeños incrementos en la dosis de fenitoína se puede alargar la semivida y alcanzarse mayores niveles en plasma cuando la dosis se encuentra por encima o en el máximo del rango terapéutico. Cuando se produce un aumento en la dosis de un 10% o más, puede aumentarse desproporcionadamente el estado de equilibrio y como resultado producirse una intoxicación. Los inhibidores del CYP2C9 tales como fenilbutazona y sulfafenazol, han demostrado alterar el aclaramiento de fenitoína. Esta disminución en el aclaramiento también se ha producido en pacientes a los que se les estaba administrando inhibidores del CYP2C19, tales como ticlopidina.

Eliminación

La mayor parte del medicamento se excreta en la bilis como metabolitos inactivos que se reabsorben en el tracto intestinal y se eliminan por la orina mediante filtración glomerular y en mayor porcentaje por secreción tubular. Menos de un 5% de fenitoína se excreta como compuesto sin metabolizar.

En la mayoría de pacientes se alcanzan niveles séricos estables de fenitoína con la dosis de mantenimiento. Puede darse una gran variabilidad entre pacientes en las concentraciones en suero de fenitoína con dosis equivalentes. La existencia de pacientes con niveles séricos bajos puede deberse a que los pacientes no cumplan con la pauta posológica o porque sean hipermetabolizadores de fenitoína.

Excepcionalmente, pueden producirse niveles altos por una enfermedad hepática, una deficiencia enzimática congénita o una interacción con medicamentos que produzcan una interferencia metabólica. Los pacientes con grandes fluctuaciones en los niveles séricos de fenitoína, a pesar de las dosis estándar, suponen un problema clínico difícil. La determinación de las concentraciones séricas de estos pacientes puede ser de gran utilidad. Cuando sea necesario después del inicio del tratamiento, cuando haya un cambio en la dosis o una adición o eliminación de otro medicamento al tratamiento, debe realizarse la determinación de fenitoína entre 7 y 10 días después, una vez que se haya alcanzado el nuevo estado de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

equilibrio estacionario. Los niveles mínimos obtenidos inmediatamente antes de la siguiente escala de dosis prevista, proporcionan información sobre los niveles séricos clínicamente efectivos y confirman el cumplimiento del paciente. Los niveles máximos del medicamento obtenidos en el momento de la concentración máxima esperada indican el umbral individual para los efectos secundarios relacionados con la dosis.

Datos de farmacocinética/farmacodinamia
La administración conjunta de nelfinavir comprimidos (1250 mg dos veces al día) y fenitoína cápsulas (300 mg una vez al día) no causó cambios en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir. Sin embargo, la administración conjunta de nelfinavir, reduce los valores de AUC de fenitoína total y libre en un 29% y un 28% respectivamente (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis
En estudios de carcinogénesis de dos años de duración en ratones y en ratas se observó en concentraciones plasmáticas relevantes en humanos, un incremento de tumores hepatocelulares en ratones pero no en ratas.
La relevancia clínica de estos tumores en roedores es desconocida.
La significación clínica de estos tumores en roedores es incierta.

Los ensayos de toxicidad genética revelaron que la fenitoína no era mutagénica en las bacterias ni en las células de mamíferos *in vitro*. Es clastógena *in vitro*, pero no *in vivo*. Por tanto, el riesgo de genotoxicidad es bajo.

La fenitoína es teratógena en ratas, ratones y conejos. Las malformaciones observadas son similares a las observadas en humanos y a las descritas para el síndrome hidantoínico fetal. Fenitoína aumenta la tasa de reabsorción e interrumpe el desarrollo normal del embrión en numerosas especies (ratón, rata, conejo, gato y mono). Además, puede producir la pérdida completa de las camadas en ratones, ratas y conejos. Se observó interrupción en el desarrollo postnatal de las crías de rata y un aumento en la tasa de mortalidad postnatal cuando éstas fueros expuestas a dosis altas de fenitoína durante la última fase de la gestación y durante la lactancia.

Aunque en los estudios realizados con animales fenitoína no tuvo efectos directos sobre la fertilidad, la administración de este medicamento produce reducción de la tasa de fecundidad en ratas macho. Se desconoce el efecto de fenitoína sobre la fertilidad de las hembras.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Povidona K29/32

6.2. Incompatibilidades

No procede

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase que contiene 100 comprimidos en blíster de PVC/AL

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Faes Farma, S.A.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5970

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: febrero 1945
Fecha de la última revalidación: marzo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios