

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epilan-D 50 mg/ml-Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 5 ml enthält 250 mg Phenytoin-Natrium (entsprechend 230 mg Phenytoin) in stabilisierter wässriger Lösung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Ethanol 96% (421 mg pro 5 ml), Natriumhydroxid (36,5 mg pro 5 ml) und Propylenglykol (2.080 mg pro 5 ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 10,2 bis 12

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Status epilepticus und Anfallsserien
- Prophylaxe von Krampfanfällen bei neurochirurgischen Eingriffen am Operationstag bzw. solange keine orale Gabe möglich ist
- Kurzzeitige Umstellung von auf orales Phenytoin eingestellten Patienten, wenn vorübergehend die orale Verabreichung nicht möglich oder geeignet ist (z.B. am Tag einer Operation bzw. so lange, bis wieder eine orale Gabe möglich ist).

Epilan-D wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Status epilepticus und Anfallsserien:

a) Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr:

Beim Status epilepticus beträgt die übliche i.v. verabreichte Initialdosis 15 bis 20 mg/kg. Die Applikation soll langsam erfolgen, die Injektionsgeschwindigkeit 50 mg/min nicht überschreiten.

Ist die Unterbrechung des Status nicht gelungen, können nach 10 bis 30 Minuten zusätzliche Doseinheiten von jeweils 5 mg/kg bis zu einer Gesamtdosis von 30 mg/kg i.v. appliziert werden. Nur mit einer genügend hohen i.v.-Dosierung am Anfang ist ein optimaler therapeutischer Erfolg zu erzielen (siehe Abschnitt 4.4).

Kommt der Status bereits nach der Initialdosis zum Stillstand, beträgt die Erhaltungsdosis ca. 6 mg/kg Körpergewicht/Tag.

b) Kinder bis 12 Jahre:

15 bis 20 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 30 Minuten

(Injektionsgeschwindigkeit <25 mg/min).

Säuglingen und Kleinkindern bis 2 Jahre soll Epilan möglichst nicht verabreicht werden.

Prophylaxe von Krampfanfällen bei neurochirurgischen Eingriffen am Operationstag bzw. solange keine orale Gabe möglich ist:

a) Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr:

Täglich 1 bis 2 Ampullen Epilan-D-Injektionslösung (entsprechend 3,5 bis 7,5 mg/kg Körpergewicht Phenytoin) i.v. mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min (entsprechend 25 mg Phenytoin/Minute).

b) Kinder bis 12 Jahre:

Die Kinderdosierung richtet sich nach dem Alter und dem Gewicht.

Kinder bis 12 Jahre erhalten 5 bis 6 mg Phenytoin/kg Körpergewicht. Die Injektionsgeschwindigkeit wird dem Gewicht bzw. dem Alter des Kindes entsprechend verringert.

Beispiel: Ein Kind mit 25 kg Körpergewicht erhält bei einer Tagesdosis von 5 mg/kg Körpergewicht 2,5 ml Injektionslösung (= 125 mg Phenytoin) und bei 6 mg/kg Körpergewicht 3 ml Injektionslösung (= 150 mg Phenytoin).

Kurzzeitige Umstellung von oralem auf intravenös verabreichtes Phenytoin:

Aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit von Phenytoin (ca. 95%) kann bei einer kurzzeitigen Umstellung von oralem auf intravenöses Phenytoin die gleiche Tagesdosis verabreicht werden. Die Injektionsgeschwindigkeit soll 25 mg pro Minute nicht übersteigen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können aufgrund einer verminderten Albuminbindungskapazität und dem dadurch erhöhten freien Anteil an Phenytoin frühzeitig Anzeichen einer Toxizität entwickeln. Die Patienten sollen daher zur Vorsicht eine niedrigere Dosis erhalten und klinisch engmaschig überwacht werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion können aufgrund einer verminderten Albuminbindungskapazität und dem dadurch erhöhten freien Anteil an Phenytoin frühzeitig Anzeichen einer Toxizität entwickeln. Die Patienten sollen daher zur Vorsicht eine niedrigere Dosis erhalten und klinisch engmaschig überwacht werden.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Ältere Patienten können aufgrund einer verminderten Albuminbindungskapazität und erniedrigter Albuminkonzentration im Plasma und dem dadurch erhöhten freien Anteil an Phenytoin frühzeitig Anzeichen einer Toxizität entwickeln. Außerdem ist bei dieser Patientengruppe eine herabgesetzte Clearance zu erwarten.

Bei älteren Patienten (über 65 Jahre) wird empfohlen, die Dosis gegenüber jüngeren Erwachsenen um ca. 25% zu reduzieren sowie die Patienten klinisch engmaschig zu überwachen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Epilan-D-Injektionslösung ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt, da nach intramuskulärer Gabe die Resorption verzögert und unsicher ist.

Subkutane oder paravenöse Injektionen sind unbedingt zu vermeiden, da die Epilan-D-Injektionslösung alkalisch ist und Gewebnekrosen verursachen kann. Weichteilirritationen und -entzündungen wurden auch nach i.v.-Verabreichung von Phenytoin (mit und ohne Extravasation) an der Injektionsstelle gesehen. Diese Irritationen können von leichter Schmerzhaftigkeit bis zu Gewebnekrosen und Hautablösung reichen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Epilan-D-Injektionslösung darf nicht mit anderen Lösungen gemischt werden, da Phenytoin auskristallisiert.

Die Aspiration von Blut zur Kontrolle der exakten Nadellage soll möglichst vermieden werden, da das Blut in der Spritze wegen der alkalischen Reaktion koagulieren kann und dann nicht re-injiziert werden darf.

Nach intravenöser Injektion soll sterile Kochsalzlösung nachinjiziert werden, um lokale Venenreizungen zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Hydantoine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorbestehende schwere Schädigungen der Blutzellen und des Knochenmarks
- Ausgeprägte Hypotonie (Blutdruck systolisch < 90 mmHg)
- Sinusbradykardie (< 50 Schläge /Minute)
- Sinu-atrialer Block
- Adams-Stokes-Syndrom
- Syndrom des kranken Sinusknotens
- AV-Block II. und III. Grades
- Innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt und bei eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35%)
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Epilan-D sollte nicht angewendet werden bei:

- manifester Herzinsuffizienz
- pulmonaler Insuffizienz
- AV-Block I. Grades
- Vorhofflimmern und Vorhofflattern.

Auf die bekannten neurologischen, kardialen und vaskulären Nebenwirkungen ist bei der für die Statusbehandlung notwendigen hohen Dosierung genau zu achten und der Patient während und auch nach Abklingen des Status unter Herz-Kreislauf-Kontrolle zu behalten.

Phenytoin-Plasmakonzentrationen sollen überwacht werden.

Die intravenöse Anwendung von Epilan-D muss mit besonderer Vorsicht unter Blutdruck- und EKG-Kontrolle erfolgen. Vorsorglich sollte eine Ausrüstung zur Wiederbelebung zur Verfügung stehen.

Hämodynamische Nebenwirkungen lassen sich weitgehend durch langsame Applikation und ggf. durch ausreichende Digitalisierung vermeiden. Sinusbradykardie als Nebenwirkung einer Injektion von Phenytoin wird durch Atropin oder auch durch Orciprenalin schnell und günstig beeinflusst. Bei einer zu schnellen intravenösen Injektion sind die häufigsten Nebenwirkungen Blutdruckabfall, kardiale Reizleitungsstörungen (Bradykardie, AV-Block jeden Grades, Asystolie, Kammerflimmern) und/oder zentralnervöse Symptome, besonders bei Patienten mit Cor pulmonale oder Zerebralsklerose.

Phenytoin soll an Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionseinschränkung mit besonderer Vorsicht verabreicht werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind durchzuführen.

Bei Hypotonie ist ebenfalls Vorsicht geboten, bei ausgeprägter Hypotonie (Blutdruck systolisch < 90 mmHg) ist Epilan-D kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es gab eine Anzahl von Berichten, die eine Verbindung zwischen Phenytoin und der Entwicklung einer Lymphadenopathie (lokal oder generalisiert), einschließlich benigner Lymphknotenhyperplasien, Pseudolymphomen, Lymphomen und Morbus Hodgkin, vermuten ließen. Obwohl eine Verbindung zwischen Auslöser und Wirkung nicht bewiesen werden konnte, erfordert das Auftreten einer Lymphadenopathie eine Differenzierung von anderen Lymphknoten-erkrankungen. Eine Lymphknotenbeteiligung kann mit oder ohne Anzeichen einer

Serumkrankheit - z.B. Fieber, Rash und Leberbeteiligung - verlaufen. In allen Fällen einer Lymphadenopathie ist eine anschließende Überwachung der Patienten über einen längeren Zeitraum und, wenn möglich, eine Umstellung auf ein anderes Antikonvulsivum erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit einer Hypalbuminämie: Phenytoin sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit einem Eiweißmangel (Hypalbuminämie) angewendet werden. In der Literatur finden sich Hinweise, dass bei geringen Serumeiweißkonzentrationen und der hierdurch bedingten Verminderung der Bindungsfähigkeit die Menge des freien (nicht eiweißgebundenen) Phenytoins ansteigen kann, ohne dass der Serumspiegel des Gesamtphenytoins selbst erhöht ist. Eine vermehrte Menge an nicht eiweißgebundenem Phenytoin kann das Risiko für das Auftreten von neurologischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) erhöhen.

In Anbetracht vereinzelter Berichte, die Phenytoin mit der Exazerbation einer Porphyrie in Verbindung brachten, muss die Behandlung dieser Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Literaturberichte lassen vermuten, dass die Kombination von Phenytoin, Schädelbestrahlung und gradueller Reduktion von Kortikosteroiden mit der Entwicklung eines Erythema multiforme und/oder Stevens-Johnson-Syndroms und/oder toxischer epidermaler Nekrolyse einhergehen kann.

Hyperglykämie aufgrund der inhibitorischen Wirkung der Substanz auf die Insulinfreisetzung wurde berichtet. Phenytoin kann auch die Serumglukosespiegel diabetischer Patienten erhöhen.

Wenn Makrozytose und megaloblastische Anämie auftreten, sprechen sie normalerweise auf eine Folsäure-Therapie an. Wird Folsäure zusätzlich zu einer Phenytoin-Therapie gegeben, kann die Anfallskontrolle herabgesetzt sein.

Die Leber ist das Hauptorgan der Biotransformation von Phenytoin. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, ältere Patienten oder Patienten mit schweren Erkrankungen zeigen früher Anzeichen einer Toxizität.

CYP2C9-Metabolismus

Phenytoin wird über das Cytochrom-P450-Enzym CYP2C9 verstoffwechselt. Bei Patienten, die Träger der Varianten CYP2C9*2 oder CYP2C9*3 mit verminderter Funktion sind (intermediäre oder langsame Metabolisierer von CYP2C9-Substraten), könnte ein Risiko für erhöhte Phenytoin-Konzentrationen im Plasma mit nachfolgender Toxizität bestehen. Bei bekannten Trägern der CYP2C9*2- oder -*3-Allele mit verminderter Funktion wird eine engmaschige Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen. Eine Überwachung der Phenytoin-Konzentration im Plasma kann erforderlich sein.

Fälle von akuter Hepatitis, einschließlich einzelner Fälle von Leberversagen, wurden berichtet. Diese Fälle sind mit einem Hypersensibilitätssyndrom, charakterisiert durch Fieber, Hauterscheinungen und Lymphadenopathie, verbunden und treten üblicherweise innerhalb der ersten zwei Monate der Behandlung auf. Andere häufig auftretende Manifestationen inkludieren Gelbsucht, Hepatomegalie, erhöhte Serumtransaminase-Spiegel, Leukozytose und Eosinophilie. Der klinische Verlauf einer akuten Phenytoin-Lebertoxizität reicht von rascher Wiederherstellung bis zu fatalen Ausgängen. Bei Patienten mit akuter Hepatotoxizität muss Phenytoin sofort abgesetzt und darf nicht wieder angewendet werden.

Schwere kardiotoxische Reaktionen und Todesfälle wurden in Verbindung mit einer Verminderung der Vorhof- und Kammerfunktion und Vorhofflimmern berichtet. Schwere Komplikationen werden am häufigsten bei älteren oder schwer kranken Patienten beobachtet.

Bei Auftreten von Hauterscheinungen müssen die Patienten ihren Arzt kontaktieren.

Bei schweren allergischen Hautreaktionen muss Phenytoin ausschleichend unter ärztlicher Aufsicht abgesetzt werden. Dies gilt auch bei Osteomalazie, Osteoporose sowie bei Beeinträchtigung der Funktion von Knochenmark und Leber.

Die Entstehung einer Osteomalazie wurde mit einer Phenytoin-Therapie in Verbindung gebracht und auf die Interferenz von Phenytoin mit der Metabolisierung von Vitamin D zurückgeführt.

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) stellt eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Arzneimittel dar, gekennzeichnet durch Hautausschlag, Fieber, Lymphknotenvergrößerung und Befall der inneren Organe. Fälle von DRESS wurden bei Patienten, die Phenytoin erhielten, beobachtet.

Über lebensbedrohliche Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)) wurde beim Einsatz von Phenytoin berichtet.

- Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung.
- Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag, häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, ist die Behandlung mit Epilan-D abzubrechen.
- Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnose und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.
- Wenn ein Patient während der Anwendung von Epilan-D SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Epilan-D **zu keinem Zeitpunkt** wieder aufgenommen werden.

Lokale Toxizität (einschließlich Purple Glove Syndrom):

Weichteilirritation und Entzündung an der Injektionsstelle wurden mit und ohne Extravasation von intravenösem Phenytoin beobachtet. Ödeme, Verfärbungen und Schmerzen distal der Injektionsstelle (bekannt als "Purple Glove Syndrom") wurden nach peripherer intravenöser Injektion von Phenytoin beschrieben. Die Weichteilirritationen können von leichter Druckempfindlichkeit bis zu ausgedehnter Nekrose und Hautabschilferung reichen. Das Syndrom tritt unter Umständen erst einige Tage nach der Injektion auf. Die Symptome können spontan zurückgehen, allerdings traten auch Fälle von Hautnekrose und Ischämie an den Gliedmaßen auf und erforderten Interventionen wie Fasziotomie, Hauttransplantation und in seltenen Fällen Amputation. Eine unsachgemäße Applikation einschließlich subkutaner oder perivaskulärer Injektion muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Treten leichtere (masernähnliche oder scarlatiniforme) Ausschläge auf, kann nach dem völligen Verschwinden der Hauterscheinungen eine Fortsetzung der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei nochmaligem Auftreten der Hauterscheinungen ist eine weitere Phenytoin-Behandlung kontraindiziert.

Wenn die Hautreaktionen exfoliativ, purpurisch oder bullös sind oder wenn Lupus erythematodes, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse vermutet werden, sollte eine weitere Anwendung dieser Substanz ausgeschlossen und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe oben und Abschnitt 4.8).

Literaturberichten zufolge könnte das Risiko für solche insgesamt seltenen Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, SJS, TEN, Hepatotoxizität und AHS (siehe weiter unten) bei Patienten schwarzer Hautfarbe erhöht sein.

Beschränkte Daten zu Patienten asiatischer Herkunft unter Behandlung mit Arzneimitteln, die SJS/TEN auslösen könnten (einschließlich Phenytoin), lassen vermuten, dass das Vorliegen von HLA-B*1502, einer vererbten Allel-Variante des HLA-B-Gens, einen Risikofaktor für ein Auftreten von SJS/TEN darstellen könnte. Die Anwendung von Phenytoin darf daher bei HLA-B*1502-positiven Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Fallkontroll- und genomweite Assoziationsstudien bei taiwanesischen, japanischen, malaysischen und thailändischen Patienten zeigten ein erhöhtes Risiko für schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) bei Trägern der CYP2C9*3-Variante mit verminderter Funktion.

Ein durch Antikonvulsiva ausgelöstes Hypersensitivitätssyndrom (AHS) ist ein seltenes arzneimittelbedingtes Multiorgansyndrom mit potenziell tödlichem Verlauf und kann bei manchen Patienten unter Therapie mit Antikonvulsiva auftreten. Es ist gekennzeichnet durch Symptome wie Fieber, Ausschlag, Lymphadenopathie und andere Multiorganpathologien, häufig hepatischen Ursprungs. Der pathogenetische Mechanismus ist nicht bekannt. Der Zeitraum von der ersten Exposition mit dem Arzneimittel bis zum Auftreten der Symptome beträgt normalerweise 2-4 Wochen, es liegen aber auch Berichte über ein solches Syndrom bei Patienten vor, die Antikonvulsiva bereits 3 Monate lang oder länger erhielten.

Zu den Patienten mit höherem Risiko für ein AHS zählen Patienten mit AHS in der Familien- oder Eigenanamnese sowie immunbeeinträchtigte Patienten. Das Syndrom ist bei Personen mit vorhergehender Sensibilisierung stärker ausgeprägt. Falls bei einem Patienten ein AHS diagnostiziert wird, ist Phenytoin abzusetzen und es sind entsprechend unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Im Falle einer allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktion kann die rasche Substitution einer Alternativtherapie notwendig sein. Diese sollte mit einem Antiepileptikum, das nicht zur chemischen Klasse der Hydantoine gehört, durchgeführt werden.

Phenytoin ist beim Absence-Status und zur Vorbeugung bzw. Behandlung von Fieberkrämpfen nicht wirksam.

Wenn sowohl tonisch-klonische Krämpfe (Grand mal) als auch Absencen (Petit mal) auftreten, ist eine Kombinationsbehandlung notwendig.

Phenytoin ist nicht zur Behandlung von Krampfanfällen hypoglykämischer oder metabolischer Genese geeignet. Eine diagnostische Abklärung ist erforderlich.

Phenytoin kann Absencen oder myoklonische Anfälle auslösen oder verschlechtern.

Die Einnahme von Schlafmitteln während einer Behandlung mit Phenytoin ist zu unterlassen.

Serumspiegel von Phenytoin, die über der optimalen Grenze liegen, können zu Zuständen von Verwirrung, die als „Delirium“, „Psychosen“ oder „Enzephalopathie“ bezeichnet werden, oder zu – selten irreversiblen – zerebellaren Dysfunktionen führen. Daher müssen bei den ersten Anzeichen einer akuten Toxizität die Serumspiegel bestimmt werden. Wenn die Serumspiegel zu hoch sind, muss die Phenytoin-Dosis herabgesetzt werden; bei Fortbestand der Symptome wird eine Beendigung der Behandlung mit Phenytoin empfohlen.

Auch die Umstellung eines Patienten auf andere Darreichungsformen von Phenytoin soll möglichst unter Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration vorgenommen werden.

Patienten mit genetisch determinierter langsamer Hydroxylierung können schon bei mittleren Dosen Anzeichen einer Überdosierung entwickeln. In diesen Fällen ist eine Verminderung der Dosis unter Kontrolle des Phenytoin-Plasmaspiegels erforderlich.

Bei zu rascher i.v.-Gabe können passagere Symptome wie Schwindel, Erbrechen und Mundtrockenheit auftreten. Derartige Effekte sind gewöhnlich Folge einer zu hohen Phenytoin-Serumkonzentration. Diese sinkt jedoch rasch ab, sofern nicht mit Phenytoin vorbehandelt wurde.

Beim Auftreten dosisabhängiger Nebenwirkungen ist die Therapie zu überprüfen und die Dosis herabzusetzen, damit der Patient nicht in eine Intoxikation abgleitet. Als dosisabhängige Nebenwirkungen sind bekannt: Diplopie, Nystagmus, Dyspnoe, interstitielle Pneumonie, Lungeninfiltrate, Magenbeschwerden, Verstopfung, Ataxie, zunehmende Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, motorische Hyperaktivität, hochfrequenter Ruhetremor, Schwindel,

Dyskinesien, bulbäre Sprache, Abgeschlagenheit, Merkfähigkeitsstörungen und Störungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit.

Abruptes Absetzen von Phenytoin bei Epileptikern kann eine Anfallshäufung bzw. einen Status epilepticus auslösen. Ist wegen eines allergischen Zwischenfalls das sofortige Absetzen von Phenytoin notwendig, muss gleichzeitig ein anderes Antiepileptikum verabreicht werden, das nicht der Klasse der Hydantoine angehört.

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Auch eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Phenytoin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Nach Übergang auf ein oral anzuwendendes Phenytoin-haltiges Arzneimittel soll die Behandlung im ersten Vierteljahr monatlich, später halbjährlich überwacht werden. Dabei sind Phenytoin-Plasmaspiegel, Blutbild, bestimmte Leberwerte (ALT, AST, Gamma-GT), alkalische Phosphatase und im Kindesalter zusätzlich die Schilddrüsenfunktion zu kontrollieren.

Eine mäßig schwere, gleichbleibende Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, die regelmäßig durch Blutbildkontrollen überwacht wird, und eine isolierte Erhöhung des Blutwertes Gamma-GT zwingen nicht zu einem Behandlungsabbruch.

Frauen im gebärfähigen Alter

Phenytoin kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen (siehe Abschnitt 4.6). Bei einer kurzzeitigen Anwendung von Phenytoin (Notfallsituationen) ist das Ausmaß des Risikos für den Fötus nicht bekannt.

Epilan-D sollte nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, es sei denn, es besteht eine klinische Notwendigkeit. Wenn möglich sollte die Frau in einem solchen Fall über das potenzielle Risiko für den Fötus bei einer Anwendung von Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden. In Notfallsituationen sollte das Risiko einer Schädigung des Fötus gegenüber dem Risiko eines epileptischen Anfallsgeschehens sowohl für den Fötus als auch die schwangere Frau abgewogen werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Phenytoin bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der Enzyminduktion kann Epilan-D zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie während einer Therapie mit Phenytoin auf den Genuss von Alkohol verzichten sollten, da es unter Antikonvulsiva zu Alkoholunverträglichkeit kommen kann. Alkoholgenuss kann den Serumspiegel von Phenytoin erhöhen, während chronischer Alkoholmissbrauch diesen senken kann.

Ebenso sollten die Patienten darüber informiert werden, dass sie andere Arzneimittel und alkoholhaltige Nahrungs- und Genussmittel nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt zu sich nehmen dürfen.

Um die Möglichkeit der Entstehung von Gingivahyperplasien und daraus resultierender Komplikationen zu minimieren, müssen die Patienten auf die Wichtigkeit der Mundhygiene hingewiesen werden.

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält 421 mg Ethanol 96% pro Ampulle, entsprechend 10,2 ml Bier (5%) bzw. 4,2 ml Wein (12%) pro Dosis (Ampulle). Dies kann ein gesundheitliches Risiko für Patienten darstellen, die unter Alkoholismus leiden. Der Alkoholgehalt ist bei Schwangeren und Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko aufgrund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenytoin und folgenden Arzneimitteln ist eine gegenseitige Beeinflussung der Plasmakonzentration und/oder Wirkung im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung möglich:

Barbiturate, Propoxyphen, Salizylate, Phenylbutazon, Methylphenidat, trizyklische Psychopharmaka, Halothan, Chloramphenicol, Doxycyclin, Rifampicin, Cycloserin, PAS, INH, Kortikosteroide, Insulin, Verapamil, Methotrexat, orale Antikoagulanzen (Cumarin-Antikoagulanzen wie Dicumarol, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban) Sultiam, Primidon, Benzodiazepine, Valproinat, Carbamazepin, Disulfiram, Lacosamid, Ticagrelor sowie Alkohol.

1. Die Serumspiegel von Phenytoin können unter anderem erhöht werden durch Alkoholgenuss, Disulfiram, Methylphenidat, Omeprazol, Ticlopidin und Viloxazin sowie die folgenden Substanzklassen:

Substanzklassen	Substanzen der Klasse (z.B.)
Analgetika/Entzündungshemmer	Azapropazon, Phenylbutazon, Salizylate
Anästhetika	Halothan
Antibiotika	Chloramphenicol, Erythromycin, Isoniazid, Sulfonamide
Antikonvulsiva	Felbamat, Succinimide, Sultiam
Antimykotika	Amphotericin B, Fluconazol, Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol
Antineoplastische Substanzen	Fluorouracil
Benzodiazepine/Psychotropika	Chlordiazepoxid, Diazepam, Disulfiram, Methylphenidat, Trazodon, Viloxazin
H ₂ -Antagonisten	Cimetidin
Hormone	Östrogene
Kalziumkanalblocker/kardiovaskulär wirksame Substanzen	Amiodarone, Diltiazem, Nifedipin, Ticlopidin
Orale Antidiabetika	Tolbutamid
Protonenpumpeninhibitoren	Omeprazol
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin

2. Die Serumspiegel von Phenytoin können gesenkt werden durch Antibiotika/Fluorchinolone (wie z.B. Ciprofloxacin und Rifampicin), chronischen Alkoholmissbrauch, Diazoxid, Reserpin, Sucralfat, Theophyllin, Vigabatrin und Primidon. Molindonhydrochlorid enthält Kalziumionen, die die Adsorption von Phenytoin beeinflussen. Um Adsorptionsstörungen zu vermeiden, sollen kalziumhaltige Präparate, einschließlich Antazida, und Phenytoin nicht gleichzeitig eingenommen werden. Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie mit oraler Gabe von Nelfinavir und Phenytoin zeigte, dass Nelfinavir die AUC-Werte für Phenytoin (gesamt) und für freies

Phenytoin um 29% bzw. 28% reduzierte. Daher sollten bei gemeinsamer Anwendung mit Nelfinavir die Plasmaspiegel von Phenytoin überwacht werden, da Nelfinavir die Plasmaspiegel von Phenytoin reduzieren kann.

3. Die Serumspiegel von Phenytoin können erhöht oder gesenkt werden durch:

Substanzklassen	Substanzen der Klasse (z.B.)
Antibiotika	Ciprofloxacin
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenobarbital Natriumvalproat, Valproinsäure
Antineoplastische Substanzen	
Benzodiazepine - Phenothiazine psychotrope Substanzen	Chlordiazepoxid Diazepam

Ebenso kann auch die Auswirkung von Phenytoin auf die Spiegel von Carbamazepin, Phenobarbital, Valproinsäure und Natriumvalproat nicht vorhergesagt werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Phenytoin und Valproat wurde mit einem erhöhten Risiko einer mit Valproat assoziierten Hyperammonämie in Verbindung gebracht. Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie überwacht werden.

4. **Trizyklische Antidepressiva** können bei empfindlichen Patienten Krampfanfälle auslösen; in diesem Fall muss die Phenytoin-Dosierung angepasst werden. Hierbei handelt es sich allerdings um keine echte Wechselwirkung.

5. Substanzen, deren Blutspiegel und/oder Wirkung durch Phenytoin verändert werden können:

Clozapin, Kortikosteroide, Cyclosporine, Diazoxid, Furosemid, Lamotrigin, Paroxetin, Theophyllin und Vitamin D sowie folgende Substanzklassen:

Substanzklassen	Substanzen der Klasse (z.B.)
Antibiotika	Doxycyclin, Praziquantel, Rifampicin, Tetracycline
Antikonvulsiva	Lamotrigin
Antimykotika	Azole
Antineoplastika	Teniposid, Imatinib
Diuretika	Furosemid
Hormone	Östrogene, orale Kontrazeptiva
Kalziumkanalblocker/kardiovaskulär wirkende Substanzen	Digitoxin, Nicardipin, Nimodipin, Quinidin, Verapamil
Neuromuskuläre Blocker	Alcuronium, Pancuronium, Vecuronium
Opioide Analgetika	Methadon
Orale Antidiabetika	Chlorpropamid, Glyburid, Tolbutamid
Psychotropika/Antidepressiva	Clozapin, Paroxetin, Sertralin

Wechselwirkungen mit enteraler Nahrung/Nahrungsergänzungsmitteln sowie parenteraler Ernährung

Manchen Literaturberichten zufolge kommt es bei Patienten, die enterale (insbesondere Sonden-)Nahrung und/oder entsprechende Nahrungsergänzungsmittel erhalten, zu niedrigeren Phenytoin-Plasmaspiegeln als erwartet. Es wird daher empfohlen, Phenytoin nicht gleichzeitig mit enteraler Ernährung zu verabreichen (vereinzelt Literaturhinweisen zufolge wurde ein derartiger Effekt auch bei Verabreichung von parenteraler Ernährung beobachtet). Eine häufigere Kontrolle der Phenytoin-Spiegel kann bei diesen Patienten notwendig sein.

Auswirkungen auf Labortests

Phenytoin kann zu einer Senkung der Plasmaspiegel von proteingebundenem Jod (PBI) führen, bei Dexamethason- oder Metyrapon-Tests zu niedrigeren Werten als normal.

Ebenso kann es die Serumspiegel von Glukose, alkalischer Phosphatase und Gammaglutamyl-Transpeptidase (GGT) erhöhen. Phenytoin kann die Ergebnisse von Tests auf Blutkalzium und Blutzucker beeinflussen.

Im Hinblick auf eine mögliche Interferenz mit der Verwertung von Folsäure, Vitamin D und Vitamin B₆ sollten vorsorglich Vitaminpräparate eingenommen werden, die diese Vitamine enthalten.

Viele der für Phenytoin genannten Wechselwirkungen treten bei kurzfristiger Anwendung von Epilan-D nicht in Erscheinung.

Bei Patienten, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle der INR.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Phenytoin ist beim Menschen plazentagängig.

Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen. Beim Menschen ist eine Phenytoin-Exposition während der Schwangerschaft mit einer 2- bis 3-fach höheren Häufigkeit von schweren Fehlbildungen verbunden als in der Allgemeinbevölkerung, bei der die Häufigkeit bei 2–3 % liegt. Da die Inzidenz von Fehlbildungen offenbar dosisabhängig ist, soll in der Schwangerschaft die niedrigste anfallskontrollierende Dosis angewendet werden. Dies gilt besonders für die Zeit zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag.

Eine Kombination von Phenytoin mit anderen Antiepileptika oder sonstigen Arzneimitteln soll in dieser Zeit vermieden werden, da sich das Risiko einer Fehlbildung bei einer kombinierten Behandlung erhöht.

Die große Mehrzahl der mit Antikonvulsiva behandelten Mütter gebiert gesunde Kinder. Es ist wichtig, dass Antikonvulsiva bei Patientinnen, die diese zur Vorbeugung von Grand-mal-Anfällen erhalten, nicht abgesetzt werden, da dies sehr leicht zu einem Status epilepticus mit begleitender Hypoxie und Lebensbedrohung führen kann. In einzelnen Fällen, in denen Schwere und Häufigkeit der Anfälle so sind, dass ein Absetzen der Medikation zu keiner ernsthaften Gefährdung der Patientin führt, kann ein Absetzen vor und während der Schwangerschaft erwogen werden. Es kann aber nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob nicht auch kleine Anfälle den Embryo oder Fötus gefährden. Der behandelnde Arzt soll diese Überlegungen in Behandlung und Beratung schwangerer Frauen mit einbeziehen.

Berichte über eine erhöhte Inzidenz kongenitaler Missbildungen wie Lippen-, Kiefer- oder Gaumenspalten und Herzmissbildungen, kraniofaziale Fehlbildungen, Hyperplasie der Finger und Fingernägel bei Kindern von Frauen unter Phenytoin oder anderen Antikonvulsiva liegen entweder einzeln oder im Rahmen eines fetalen Hydantoin-Syndroms vor. Dieses präsentiert sich mit pränataler Wachstumsdefizienz (einschließlich Mikrozephalie und pränatale Wachstumsstörungen) sowie mentaler Defizienz bei Kindern, deren Mütter Phenytoin, Barbiturate, Alkohol oder Trimethadion erhalten hatten. Alle diese Erscheinungen hängen aber zusammen und gehen oft mit intrauteriner Wachstumsretardierung aus anderen Gründen einher. Neurologische Entwicklungsstörungen wurden bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft nur Phenytoin oder Phenytoin in Kombination mit anderen Antiepileptika anwendeten. Studien zum Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit Exposition gegenüber Phenytoin während der Schwangerschaft erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Ein entsprechendes Risiko kann nicht ausgeschlossen werden.

Es gab vereinzelte Berichte über Malignome, einschließlich Neuroblastome, bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Phenytoin erhalten hatten.

Eine erhöhte Anfallshäufigkeit während der Schwangerschaft tritt bei einer großen Anzahl von Patientinnen aufgrund geänderter Phenytoin-Resorption oder -Metabolisierung auf. Der Gehalt von Phenytoin im Blut fällt in der Schwangerschaft ab und steigt nach der Entbindung wieder auf Werte wie vor der Schwangerschaft an.

Schon im Frühstadium der Gravidität (besonders zwischen dem 20. und 40. Tag), aber auch postpartal muss die Medikation durch Kontrollen des Serumspiegels und EEG überprüft werden. Nach der Entbindung muss möglicherweise wieder auf die ursprüngliche Dosierung umgestellt werden.

Neonatale Koagulationsstörungen innerhalb der ersten 24 Stunden wurden bei Kindern von Müttern berichtet, die mit Phenobarbital und/oder Phenytoin behandelt worden waren. Zur Vermeidung derartiger Blutungen beim Neugeborenen soll Vitamin K₁ prophylaktisch in den letzten Wochen der Schwangerschaft der Mutter bzw. anschließend dem Neugeborenen gegeben werden.

Epilan-D soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es besteht eine klinische Notwendigkeit. Frauen im gebärfähigen Alter sind unbedingt auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer eventuellen Schwangerschaft sowie auf das Risiko einer möglichen Schädigung des Fötus hinzuweisen. Es ist zu beachten, dass orale Kontrazeptiva in ihrer Wirksamkeit vermindert sein können (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit

Bei einer Anwendung von Phenytoin muss abgestillt werden, da es in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Die Phenytoin-Konzentration in der Muttermilch beträgt ca. ein Drittel des mütterlichen Plasmaspiegels.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epilan-D hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vor allem zu Anfang einer Phenytoin-Behandlung, bei höherer Dosierung und/oder Kombination mit am Zentralnervensystem angreifenden Pharmaka kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Dosisabhängige unerwünschte Wirkungen treten bei etwa einem Drittel der behandelten Patienten, meist bei Plasmakonzentrationen über 20 µg/ml, auf. Sie nehmen mit steigender Plasmakonzentration und bei Kombinationstherapie zu, sind in der Regel reversibel und zwingen selten (bei etwa 0,7% der Patienten) zum Abbruch der Therapie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutbildveränderungen (z.B. Leukopenie).

Selten wurden schwerwiegende Störungen der blutbildenden Organe und des Knochenmarks, vereinzelt mit letalem Ausgang, einschließlich megaloblastischer Anämie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Granulozytopenie, Panzytopenie mit oder ohne Knochenmarkssuppression, Makrozytose und

aplastischer Anämie besonders nach oraler Langzeitmedikation bei hohen Blutspiegelwerten beobachtet.

Häufigkeit nicht bekannt: Aplasie der roten Blutkörperchen, Lymphadenopathie einschließlich benigner Lymphknotenhyperplasie, Pseudolymphom, Lymphom, Morbus Hodgkin sowie Milzschwellung wurden berichtet.

In der Literatur finden sich Hinweise, dass Phenytoin akute Porphyrie-Attacken auslösen kann.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Anaphylaktoide Reaktionen, Anaphylaxie, Hypersensibilitäts-syndrom (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Symptome wie Arthralgien, Eosinophilie, Fieber, Leberdysfunktion, Lymphadenopathie oder Rash), Periarteriitis nodosa, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4) und Veränderungen der Immunglobuline.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei längerer Überdosierung Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust.

Bei empfindlichen Patienten bzw. gestörtem Kalziumstoffwechsel (erhöhte alkalische Phosphatase) kann sich eine Osteomalazie entwickeln, die auf Vitamin-D-Gaben gut anspricht.

Eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion ist insbesondere bei Kindern möglich.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Geistige Verwirrtheit (dosisabhängig).

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, vorübergehende Nervosität und motorische Hyperaktivität (alle meist dosisabhängig).

Häufigkeit nicht bekannt: Transitorische Psychosen (psychische Durchgangssyndrome), Abgeschlagenheit oder zunehmende Erregbarkeit (meist dosisabhängig), delirante Zustände.

Erkrankungen des Nervensystems

Die häufigsten Nebenwirkungen einer Phenytoin-Therapie betreffen das Zentralnervensystem und sind meist dosisabhängig.

Häufig: Ataxie, Sprachstörungen, Koordinationsstörungen.

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Somnolenz.

Sehr selten: Phenytoin-induzierte Dyskinesien, einschließlich Chorea, Dystonie, Tremor und Asterixis, ähnlich den durch Phenothiazin und andere Neuroleptika induzierten Effekten.

Häufigkeit nicht bekannt: Hochfrequenter Ruhetremor (meist dosisabhängig), vorübergehende Hemiparese, spastische Lähmungen, Myoklonien; dosisabhängig: Merkfähigkeitsstörungen und Störungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit.

Nach langjähriger Einnahme ist das Auftreten einer vorwiegend sensorischen Polyneuropathie möglich.

Bei längerer Überdosierung: Apathie und Sedierung, Wahrnehmungs- und Bewusstseinsstörungen.

Augenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Dosisabhängig kann es zu Diplopie und Nystagmus kommen. Bei länger anhaltender Überdosierung: starrer Blick.

Herzerkrankungen

Selten: Insbesondere bei intravenöser Gabe sind Asystolien durch Hemmung des Sinusknotens, Blockade der Überleitung und durch Unterdrückung des Kammer-Ersatzrhythmus bei totalem AV-Block beschrieben worden.

Bei Patienten mit bestehenden Herzrhythmusstörungen kann es zu proarrhythmischen Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Rhythmusstörungen kommen, die zu einer starken Beeinträchtigung der Herzfähigkeit bis hin zum Herzstillstand führen können.

Sehr selten: Kammerflimmern, Myocarditis.

Gefäßkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Blutdruckabfall mit und ohne Bradykardie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufigkeit nicht bekannt: Dosisabhängig Atemdepression, Dyspnoe, interstitielle Pneumonie, Lungeninfiltrate.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Dosisabhängig Geschmacksveränderungen, Magenbeschwerden, Verstopfung.

Häufigkeit nicht bekannt: Bei längerer Überdosierung: Übelkeit, Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Toxische Hepatitis, Leberschädigung.

Häufigkeit nicht bekannt: Störungen der Leberfunktion.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Morbilliformes Exanthem, Dermatitis.

Gelegentlich: Dermatologische Nebenwirkungen, manchmal von Fieber begleitet, wie scarlatiniforme oder morbilliforme Exantheme, Hypertrichose, Hirsutismus und Chloasma.

Sehr selten: Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs) - von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4); bullöse, exfoliative oder purpurische Dermatitis, Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Gingivahyperplasie, Vergrößerung der Gesichtszüge, Lippenvergrößerung, Dupuytren-Kontraktoren und M. Peyronie.

Häufigkeit nicht bekannt: Bei Patienten, die über lange Zeit mit Phenytoin behandelt wurden, gibt es Berichte über verminderte Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen. Der Mechanismus, durch den Phenytoin den Knochenmetabolismus beeinflusst, wurde noch nicht identifiziert.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei intravenöser Gabe größerer Mengen von Epilan-D-Injektionslösung Gefahr einer Phlebitis am Injektionsort bis hin zu einem sogenannten Purple-Glove-Syndrom (progressive Ödeme, Hautverfärbungen, Schmerzen) und einer Alkalose (die Lösung ist stark alkalisch). Eine paravenöse Injektion muss unbedingt vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Häufigkeit nicht bekannt: Lokale Irritationen mit Schmerzen und Brennen, Entzündungen bis hin zu Nekrosen an der Injektionsstelle.

Untersuchungen

Häufigkeit nicht bekannt: Anstieg der Gamma-GT oder alkalischen Phosphatase.

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil von Phenytoin ist in der Regel bei Kindern und Erwachsenen ähnlich. Bei pädiatrischen Patienten und Patienten mit schlechter Mundhygiene treten häufiger Gingivahyperplasien (Zahnfleischwucherungen) auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine akute Überdosierung äußert sich initial in Nystagmus, Ataxie, Dysarthrie. Weitere Anzeichen sind Tremor, Hyperreflexie, Somnolenz, Lethargie, undeutliche Sprache, unscharfes Sehen, Übelkeit und Erbrechen. Bei stärkerer Intoxikation kann der Patient komatös werden; Verschwinden der Pupillenreflexe, Hypotension und epileptische Anfälle können eintreten. Tod durch zentrale Atemdepression ist möglich. Die letale Dosis bei pädiatrischen Patienten ist unbekannt, beim Erwachsenen wird sie auf 2 bis 5 g Phenytoin geschätzt.

Bei akuter Überdosierung muss die Möglichkeit der Beteiligung anderer ZNS-Depressiva, einschließlich Alkohol, in Betracht gezogen werden.

Therapie der akuten Vergiftung

Unspezifisch, da kein Antidot bekannt. Hämodialyse, Peritonealdialyse, totale Austauschtransfusion oder forcierte Diurese waren bei den bisher publizierten Fällen wenig effektiv, da Phenytoin zu 90 % eiweißgebunden und wenig wasserlöslich ist. Als Methode der Wahl wird deshalb eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxifikationsverfahren, aber mit Serumspiegelkontrollen empfohlen. Trotz des Absetzens von Phenytoin kann die Plasmakonzentration noch vorübergehend ansteigen. Infolge der nichtlinearen Kinetik von Phenytoin beträgt die biologische Halbwertszeit bei hohen Plasmawerten mehr als 60 Stunden, bei niedrigen Plasmawerten ca. 20 Stunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Hydantoinderivate
ATC-Code: N03A B02

Wirkmechanismus

Phenytoin setzt an erregbaren Strukturen (Nerv, Muskel) die Erregbarkeit durch Membranstabilisierung (Hyperpolarisation) und Förderung hemmender (inhibitorischer) Impulse über Neurotransmitter-Systeme (GABA) herab. Gleichzeitig wirkt es am Digitalis-Rezeptor des Myokards kompetitiv antagonistisch.

Der antikonvulsive Effekt von Phenytoin beruht vorwiegend auf einer Hemmung der kortikalen und subkortikalen (Hirnstamm-) Ausbreitung von Anfallspotentialen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Phenytoin verteilt sich rasch in alle Gewebe; nach intravenöser Injektion sind die Konzentrationen im Plasma und im Gehirn innerhalb von Minuten gleich.

Die einzelne intravenöse Injektion von 3 mg/kg bzw. 250 mg Phenytoin ergibt nach 10 bis 20 Minuten mittlere Plasmakonzentrationen von ca. 5 mg/l. Höhere Phenytoin-Plasmakonzentrationen von ca. 20 mg/l lassen sich mit Phenytoin-Infusion von 750 bis 1000 mg/Tag erreichen.

Phenytoin wird zu etwa 90% an Plasmaproteine, insbesondere Albumine, gebunden. Niedrige Albuminwerte, z.B. bei Hunger, Leber- und Nierenerkrankungen, erhöhen den freien Anteil. Bei Neugeborenen ist die Eiweißbindung erniedrigt.

Phenytoin passiert die Plazenta leicht, es werden ähnliche Plasmakonzentrationen bei Mutter und Fetus gefunden. Die Konzentration in der Muttermilch liegt bei 10 bis 20% der Plasmakonzentration.

Biotransformation und Elimination

Phenytoin wird zu mehr als 95% biotransformiert. Es wird in der Leber zu 5-(p-Hydroxyphenyl)-5-Phenylhydantoin metabolisiert, mit Glucuronsäure gekoppelt und schließlich in den Nieren durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion aus dem Organismus eliminiert.

Für Phenytoin liegt eine dosisabhängige Kinetik vor. Da die Elimination von Phenytoin einer Sättigungskinetik gehorcht, ist die Halbwertszeit von der Höhe des Plasmaspiegels abhängig. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 20 h und 60 h; im Kindesalter ist sie in der Regel kürzer, bei Früh- und Neugeborenen sowie bei toxischen Dosen ist mit einer verlängerten Halbwertszeit zu rechnen. Der therapeutische Bereich der Plasmakonzentration liegt im Allgemeinen zwischen 10 und 20 µg/ml; Konzentrationen über 25 µg/ml können im toxischen Bereich liegen.

Nur etwa 5% des zugeführten Phenytoins werden mit Urin und Fäzes unverändert ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion erhöht sich infolge einer Abnahme der Proteinbindung die Bioverfügbarkeit (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogene Effekte konnten tierexperimentell nachgewiesen werden.

Zu Phenytoin liegen neben einer Reihe negativer Befunde zur Mutagenität auch Hinweise auf eine Induktion von Chromosomenmutationen vor. Diese Hinweise können aufgrund der mangelhaften Qualität der Untersuchungen nicht abschließend bewertet werden.

In Langzeituntersuchungen an Mäusen werden maligne und benigne proliferative Veränderungen des lymphatischen Systems beobachtet: Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist unklar.

Aus der klinischen Erfahrung ergeben sich bei den mit Phenytoin behandelten Patienten keine Hinweise auf mutagene oder kanzerogene Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid

Ethanol 96%

Propylenglycol

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Phenytoin darf nicht mit anderen Arzneimittel- oder Infusionslösungen gemischt werden, da es auskristallisiert.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 bzw. 5 Weißglasampullen (Type I) zu 5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Anwendung den Inhalt der Ampulle auf Ausfällungen und Verfärbungen kontrollieren und ggf. verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 15.415

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 1973

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. November 2011

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.