

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epanutin® 250 mg/5 ml - Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 5 ml Lösung enthält 250 mg Phenytoin-Natrium (50 mg/ml).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 5 ml Lösung enthält ebenfalls 2,072 g Propylenglykol, 400,0 mg Ethanol 96% und 22,04 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 10,5-12,3.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Status epilepticus (Grand-mal, Jackson-Epilepsie, Dämmerattacken)

Epanutin wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

15 - 18 mg/kg KG i.v., die Injektion soll langsam erfolgen.

Maximale Injektionsgeschwindigkeit: 50 mg/min.

Ist die Unterbrechung des Status epilepticus nicht gelungen, können nach 10 bis 30 Minuten zusätzliche Dosisseinheiten von jeweils 5 mg/kg/KG bis zu einer Gesamtdosis von 30 mg/kg/KG i.v. appliziert werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält 2,072 g Propylenglykol pro 5 ml Lösung, daher würde eine Initialdosis von Phenytoin mit 20 mg/kg zu einer Aufnahme von 165,6 mg/kg Propylenglykol führen. Bei Neugeborenen und Kleinkindern im Alter von jünger als und bis zu 1 Jahr könnte dies zu möglichen Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Kinder bis 12 Jahre

An **Säuglinge und Kleinkinder** bis 2 Jahre soll Epanutin möglichst nicht gegeben werden. Die Basisdosierung für Kinder liegt bei 15 bis 20 mg/kg KG in 30 Minuten (Injektionsgeschwindigkeit < 25 mg/min.), siehe nachstehende Dosierungstabelle:

Dosierung bei Kindern von 2 bis 12 Jahre bei 15 mg/kg KG

Alter (Jahre)	durchschnittliches Körpergewicht in kg	ml Epanutin	mg Phenytoin-Natrium
2 - 3	12 - 14	3,6 - 4,2	180 - 210
3 - 5	14 - 18	4,2 - 5,4	210 - 270
5 - 8	18 - 25	5,4 - 7,5	270 - 375
8 - 10	25 - 29	7,5 - 8,7	375 - 435
10 - 12	29 - 36	8,7 - 10,8	435 - 540

Dieses Arzneimittel enthält 2,072 g Propylenglykol pro 5 ml Lösung, daher würde eine Initialdosis von Phenytoin mit 20 mg/kg zu einer Aufnahme von 165,6 mg/kg Propylenglykol führen. Bei Neugeborenen und Kleinkindern im Alter von jünger als und bis zu 1 Jahr könnte dies zu möglichen Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Jugendlichen ab dem 13. Lebensjahr

Diese Patienten werden mit der gleichen Dosis wie Erwachsene behandelt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

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. Die Patienten sollen daher zur Vorsicht eine niedrigere oder weniger häufige Dosis erhalten und klinisch engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung (Injektion).

Eine schnelle i.v. Applikation kann mit unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen in Verbindung gebracht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund des Risikos für kardiale und lokale Toxizität im Zusammenhang mit intravenösem Phenytoin soll, wenn möglich, orales Phenytoin verwendet werden.

Epanutin darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Infusionslösungen gemischt werden, da es hierbei zu kristallinen Ausfällungen von Phenytoin kommen kann. Vor Anwendung die Durchstechflasche auf Ausfällungen und Verfärbungen kontrollieren und evtl. verwerfen.

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.

Aufgrund des Risikos von lokalen Toxizitätsreaktionen soll intravenöses Phenytoin über einen großlumigen Katheter direkt in eine große periphere oder zentrale Vene verabreicht werden. Vor der Applikation ist die Durchgängigkeit des i.v. Katheters mittels Spülung mit steriler Kochsalzlösung zu prüfen. Auf jede Injektion von parenteralem Phenytoin soll eine Spülung mit steriler Kochsalzlösung folgen, um so lokale Venenirritationen aufgrund der Alkalinität der Lösung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine unsachgemäße Applikation einschließlich subkutaner oder perivaskulärer Injektion muss vermieden werden.

Dauer der Anwendung

Sobald die Krämpfe sistieren und der Patient wieder schlucken kann, soll auf eine oral zu verabreichende Medikation umgestellt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Phenytoin, andere Hydantoine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. und III. Grades
- Syndrom des kranken Sinusknotens
- vorbestehende schwere Schädigung der Blutzellen und des Knochenmarks
- schwere Hypotonie (Blutdruck systolisch < 90 mm Hg)
- innerhalb der ersten 3 Monate nach Myokardinfarkt und bei eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35%)
- Sinusbradykardie (< 50 Schläge pro Minute)
- sinuatrialer Block
- Adams-Stokes-Syndrom
- Stillzeit
- Die gleichzeitige Verabreichung von Phenytoin und Delavirdin ist aufgrund der Möglichkeit eines Verlustes des virologischen Ansprechens und möglicher Resistenz gegenüber Delavirdin oder der Klasse der nicht-nukleosidischen reversen Transkriptase-Hemmer kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Die intravenöse Anwendung von Epanutin muss mit besonderer Vorsicht unter Blutdruck- und EKG-Kontrolle erfolgen. Vorsorglich sollte eine Ausrüstung zur Wiederbelebung zur Verfügung stehen. 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 ist beim Absence-Status und zur Vorbeugung bzw. Behandlung von Fieberkrämpfen nicht wirksam. Phenytoin kann Absence-Anfälle oder myoklonische Anfälle auslösen oder verschlimmern. 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.

Suizidrisiko

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch 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 bei der Einnahme von 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 Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Es kann zu niedrigem Blutdruck kommen. Schwere kardiotoxische Reaktionen und Todesfälle wurden in Verbindung mit Herzrhythmusstörungen berichtet, einschließlich Bradykardie (langsamer Herzschlag), Verminderung der Vorhof- und Kammerfunktion sowie Kammerflimmern. In einigen Fällen führten Herzrhythmusstörungen zu Asystolie/Herzstillstand und Tod. Schwere Komplikationen werden am häufigsten bei älteren oder schwer kranken Patienten beobachtet. Nebenwirkungen des Herzens wurden auch bei Erwachsenen und Kindern ohne zugrundeliegende Herz- oder Begleiterkrankungen und bei empfohlenen Dosierungen und Infusionsraten berichtet. Deshalb ist eine sorgfältige Überwachung der Herzfunktion (einschließlich der Atmung) erforderlich, wenn Phenytoin als Belastungsdosis intravenös (i.v.) verabreicht wird. Möglicherweise wird eine Verringerung der Verabreichungsrate oder ein Abbruch der Verabreichung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Phenytoin sollte bei Patienten mit niedrigem Blutdruck und/oder schwerer Herzmuskelschwäche mit Vorsicht verabreicht werden.

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 Hypotonie, kardiale Reizleitungsstörungen (Bradykardie, AV-Block jeden Grades, Asystolie, Kammerflimmern) und/oder zentralnervöse Symptome, besonders bei Patienten mit Cor pulmonale oder Zerebralsklerose. Phenytoin Plasmakonzentrationen sollen bestimmt werden.

Vorsicht ist auch geboten bei pulmonaler Insuffizienz, manifester Herzinsuffizienz, AV-Block I. Grades, Vorhofflimmern und Vorhofflattern.

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. Auch wenn die Symptome spontan zurückgehen können, traten 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.

Eine intramuskuläre Injektion von Phenytoin kann zu Schmerzen, Nekrose und Abszessbildung an der Injektionsstelle führen. Phenytoin ist ausschließlich intravenös anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypersensitivitätssyndrom/Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

Bei Patienten, die Antikonvulsiva, einschließlich Phenytoin, erhielten, wurde ein Hypersensitivitätssyndrom (HSS) oder eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet. Bei manchen Patienten kam es zu Todesfällen oder lebensbedrohlichen Situationen.

Bei HSS/DRESS kommt es typischerweise, wenn auch nicht ausschließlich, zu Hautausschlag, Fieber und/oder Lymphadenopathie sowie zu anderen Multiorganpathologien, z.B. Hepatitis, Nephritis, hämatologischen Veränderungen, Myokarditis, Myositis oder Pneumonitis. Die anfänglichen Symptome können einer akuten Virusinfektion gleichen. Weiterhin tritt es üblicherweise zusammen mit Arthralgien, Gelbsucht, Hepatomegalie, Leukozytose und Eosinophilie auf. Der Zeitraum von der ersten Exposition mit dem Arzneimittel und dem 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. Wenn solche Anzeichen oder Symptome auftreten, sollte der Patient sofort untersucht werden. Phenytoin sollte abgesetzt werden, wenn keine abweichende Ätiologie für die Anzeichen und Symptome festgestellt werden kann.

Zu den Patienten mit höherem Risiko für ein HSS/DRESS zählen Patienten schwarzer Hautfarbe, Patienten mit einer Eigen- (mit Phenytoin oder anderen Antikonvulsiva) oder Familienanamnese mit einem solchen Syndrom sowie immunbeeinträchtigte Patienten. Das Syndrom ist bei Personen mit vorhergehender Sensibilisierung stärker ausgeprägt.

Schwerwiegende dermatologische Reaktionen

Phenytoin kann in seltenen Fällen schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs) wie etwa akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP (siehe Abschnitt 4.8)), exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und DRESS verursachen, die auch tödlich verlaufen können. Obwohl schwerwiegende Hautreaktionen auch ohne Warnzeichen auftreten können, sollten Patienten auf Hautausschläge oder andere Symptome von HSS/DRESS (siehe Abschnitt 4.4) achten und sofort eine ärztliche Beratung einholen, wenn sie solche Zeichen oder Symptome feststellen. Darüber ist der Patient aufzuklären. Bei Auftreten eines Ausschlags sollte der behandelnde Arzt dem Patienten ein Absetzen der Therapie empfehlen. Bei leichteren Formen eines Ausschlags (d.h. masern- oder scharlachartig) kann die Therapie fortgesetzt werden, nachdem der Ausschlag vollständig abgeklungen ist. Falls der Ausschlag nach Wiederaufnahme der Therapie erneut auftritt (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen), ist eine weitere Behandlung mit Phenytoin kontraindiziert. Das Risiko von schweren Hautreaktionen und anderen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Phenytoin können bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe erhöht sein. Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht. Wenn der Patient während der Anwendung von Phenytoin SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Phenytoin **zu keinem Zeitpunkt** wieder aufgenommen werden.

Studien an Patienten chinesischer Abstammung zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Risiko für Stevens-Johnson Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse und dem Vorliegen von humanen Leukozytenantigenen HLA-B*1502, einer vererbten Allel-Variante des HLA-B-Gens bei Patienten, die Carbamazepin verwenden. Beschränkte Daten für Patienten asiatischer Herkunft unter Behandlung mit Arzneimitteln einschließlich Phenytoin, die Stevens-Johnson Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse auslösen könnten, lassen vermuten, dass HLA-B*1502 einen Risikofaktor für ein Auftreten von Stevens-Johnson Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse darstellen könnte. Sofern alternative Therapien ebenfalls zur Verfügung stehen, sollte daher bei HLA-B*1502-positiven Patienten erwogen werden, auf die Anwendung von Arzneimitteln, die mit Stevens-Johnson Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse assoziiert werden, zu verzichten.

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.

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. In jedem der oben angeführten Fälle sollte die Anwendung strukturell ähnlicher Substanzen (z.B. Barbiturate, Succinimide, Oxazolidine und andere verwandte Wirkstoffe) bei den betroffenen Patienten nur mit Vorsicht erfolgen.

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.

Angioödem

Bei Patienten, die mit Phenytoin behandelt wurden, wurde über Angioödem berichtet. Phenytoin sollte sofort abgesetzt werden, wenn Symptome eines Angioödems auftreten, wie Schwellungen im Gesicht, perioral oder im Bereich der oberen Atemwege (siehe Abschnitt 4.8).

Hepatische Schäden

Die Leber ist das Hauptorgan der Biotransformation von Phenytoin.

Toxische Hepatitis und Leberschäden wurden berichtet und können in seltenen Fällen tödlich verlaufen.

Fälle von akuter Lebertoxizität, einschließlich gelegentlicher Fälle von Leberversagen, wurden im Zusammenhang mit Phenytoin berichtet. Diese Fälle treten üblicherweise innerhalb der ersten zwei Monate der Behandlung auf und können mit HSS/DRESS in Verbindung gebracht werden. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, ältere Patienten oder Patienten mit schweren Erkrankungen zeigen früher Anzeichen einer Toxizität.

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.

Das Risiko von Lebertoxizität und anderen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Phenytoin kann bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe erhöht sein.

Hämatopoetisches System

Hämatopoetische Komplikationen, einige mit Todesfolge, wurden gelegentlich in Zusammenhang mit der Gabe von Phenytoin berichtet. Dazu zählen Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose und Panzytopenie mit oder ohne Knochenmarkssuppression.

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 Lymphknotenerkrankungen. Eine Lymphknotenbeteiligung kann mit oder ohne Zeichen und Symptome, die HSS/DRESS vermuten lassen, verlaufen. In allen Fällen einer Lymphadenopathie ist eine anschließende Überwachung der Patienten über einen längeren Zeitraum erforderlich und, wenn möglich, eine Umstellung auf ein anderes Antikonvulsivum.

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.

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem

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 - zerebellären Dysfunktionen und/oder zerebellärer Atrophie 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.

Metabolische Wirkungen

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

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

Anwendung bei Patienten mit einer Hypoalbuminämie

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

Aufgrund eines erhöhten Anteils an ungebundenem Phenytoin ist bei Patienten mit Hypoalbuminämie, aber auch bei jenen mit Nieren- oder Leberkrankheit bei der Interpretation der Gesamtspiegel von Phenytoin im Plasma besondere Vorsicht geboten. Die Konzentrationen von ungebundenem Phenytoin könnten bei Patienten mit Hyperbilirubinämie erhöht sein. Die Messung der Konzentration von ungebundenem Phenytoin könnte bei diesen Patientenpopulationen nützlicher sein.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenschäden sollen regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

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.

Epanutin 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 durch den Status epilepticus 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 Epanutin zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Umstellen bzw. Absetzen der Therapie

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. Plötzliches Absetzen von Phenytoin kann eine Anfallshäufung bzw. einen Status epilepticus hervorrufen. Deswegen sollte, wenn möglich, die Dosis langsam reduziert werden, bei gleichzeitigem Einschleichen einer anderen antiepileptischen Medikation. Im Falle einer allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktion kann allerdings die rasche Substitution einer Alternativtherapie notwendig sein. Diese sollte mit einem Antiepileptikum, das nicht zur chemischen Klasse der Hydantoine gehört, durchgeführt werden.

Die Umstellung eines Patienten auf andere Darreichungsformen von Phenytoin soll möglichst unter Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration vorgenommen werden. Bei Umstellung auf orale Therapie soll in regelmäßigen Abständen im ersten ¼ Jahr monatlich, später halbjährlich unter Kontrolle der Medikamentenplasmakonzentration, des Blutbildes, der Leberenzyme (GOT; GPT; Gamma-GT), der alkalischen Phosphatase (als Hinweis auf eine Osteoporose) und im Kindesalter zusätzlich der Schilddrüsenfunktion (Wachstum) erfolgen. Bei Patienten, die unter Antikoagulanzen stehen, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des Quickwertes.

Weiteres

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.

Patienten mit genetisch determinierter langsamer Hydroxylierung können bei mittlerer Dosierung Zeichen einer Überdosierung entwickeln. Eine Dosisreduktion unter Kontrolle der Plasmakonzentration ist erforderlich.

Alkoholgenuss soll unterbleiben, da es unter Antikonvulsiva zu Alkoholunverträglichkeit kommen kann. Alkoholgenuss kann den Serumspiegel von Phenytoin erhöhen, während chronischer Alkoholmissbrauch diesen senken kann.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält eine Anzahl sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung. Diese sonstigen Bestandteile sind:

Ethanol:

Dieses Arzneimittel enthält 400,0 mg Ethanol 96% pro 5 ml Lösung.

Gesundheitliches Risiko für Personen, die unter Alkoholismus leiden.

Der Blutalkoholgehalt kann je nach Indikation und Population variieren. Die nachstehenden beiden Beispiele beschreiben die Blutalkoholwerte, falls dieses Arzneimittel für Status epilepticus in einem Notfall verabreicht wird:

- eine Initialdosis von 15 mg/kg bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde eine Exposition mit 24 mg/kg Ethanol bedeuten mit einem möglichen Anstieg des Blutalkoholgehalts von etwa 4,0 mg/100 ml.
- eine Initialdosis von 20 mg/kg bei einem Kind mit einem Gewicht von 25 kg würde zu einer Exposition mit 32 mg/kg Ethanol führen mit einem möglichen Anstieg des Blutalkoholgehalts von etwa 5,3 mg/100 ml.

Zum Vergleich liegt der Blutalkoholgehalt bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, wahrscheinlich bei etwa 50 mg/100 ml.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglykol oder Ethanol enthalten, könnte zu einer Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen induzieren, insbesondere bei jungen Kindern mit geringer oder unreifer Stoffwechselkapazität.

Propylenglykol:

Diese Arzneimittel enthält 2,072 g Propylenglykol pro 5 ml Lösung.

Im Falle einer Propylenglykoldosis von 1 mg/kg/Tag bei Säuglingen im Alter von unter 4 Wochen und 50 mg/kg/Tag bei Kindern unter 5 Jahren, kann die gleichzeitige Anwendung eines Substrats der Alkoholdehydrogenase, wie etwa Ethanol einschließlich anderer Arzneimittel, die Propylenglykol enthalten, schwerwiegende Nebenwirkungen bei Neugeborenen bzw. unerwünschte Ereignisse bei Kindern unter 5 Jahren induzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss in einem solchen Fall auf individueller Basis abgewogen werden.

Basierend auf dem Propylenglykolgehalt in 5 ml parenteraler Epanutinlösung würden Kinder und Jugendliche bei Verabreichung einer Initialdosis von 20 mg/kg Phenytoin zur Behandlung des Status epilepticus (siehe Abschnitt 4.2) 165,6 mg/kg Propylenglykol verabreicht bekommen. Aufgrund der spezifischen Merkmale der pädiatrischen Population können Nebenwirkungen, die unter „Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen“ für einen Grenzwert von 500 mg/kg/Tag angeführt werden (siehe Abschnitt 4.8), bei Neugeborenen und Kindern bis zu 1 Jahr bereits bei niedrigerem Grenzwert auftreten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss daher für den individuellen Fall abgewogen werden.

Propylenglykol kann bei einem Grenzwert von 50 mg/kg/Tag zusätzliche Risiken bei schwangeren und stillenden Frauen bedingen und Epanutin sollte bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden, es sei denn andere Therapien sind nicht wirksam oder werden nicht vertragen (siehe Abschnitt 4.6).

Eine längere Anwendung über mehr als 24 Stunden könnte zu einer Propylenglykoltoxizität führen (einschließlich Hämolyse, ZNS Depression, Hyperosmolalität, Laktatazidose und Niereninsuffizienz), vor allem bei Patienten mit vorbestehenden Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen oder bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die Propylenglykol enthalten, oder mit Substraten der Alkoholdehydrogenase. Die Patienten sollten auf Propylenglykoltoxizität überwacht werden, einschließlich Messung von Osmolal- und Anionenlücke und/oder Milchsäure.

Eine medizinische Überwachung ist bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion erforderlich, da verschiedene Nebenwirkungen, die Propylenglykol zugeschrieben werden, wie etwa Nierenfunktionsstörung (akute tubuläre Nekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung, bei einem Propylenglykolgrenzwert von 50 mg/kg/Tag berichtet wurden.

Verschiedene Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) wurden mit hohen Dosen oder mit längerer Anwendung von Propylenglykol bei einem Grenzwert von 500 mg/kg/Tag beschrieben.

Natrium:

Dieses Arzneimittel enthält 22,04 mg (0,96 mmol) Natrium pro 5 ml Lösung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenytoin ist umfassend an Plasmaproteine gebunden und anfällig für kompetitive Verdrängung. Phenytoin wird über die hepatischen Cytochrom-P450-Enzyme CYP2C9 und CYP2C19 verstoffwechselt und ist besonders anfällig für Wechselwirkungen mit Hemmstoffen, da es dem Sättigungsmetabolismus unterliegt. Die Hemmung von Stoffwechselprozessen kann zu einem deutlichen Anstieg der Phenytoinkonzentration und dem Risiko einer Arzneimitteltoxizität führen.

Phenytoin ist ein starker Aktivator von arzneimittelabbauenden Leberenzymen und kann die Menge der von diesen Enzymen abgebauten Arzneimittel verringern.

Tabelle 1. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenytoin und folgenden Arzneimitteln ist eine gegenseitige Beeinflussung der Plasmakonzentration im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung möglich:

Substanzklassen	Substanzen der Klasse (z.B. ^a)
Barbiturate	
Opioid-Agonisten	Propoxyphen
Schmerzmittel	Salizylate
Analgetika/Entzündungshemmer	Phenylbutazon
Benzodiazepine/Psychotropika	Methylphenidat Disulfiram
Trizyklische Psychopharmaka	
Anästhetika	Halothan
Antibiotika	Chloramphenicol Doxycyclin Rifampicin Cycloserin PAS INH
Kortikosteroide	
Insulin	
Kalziumkanalblocker/Kardiovaskulär wirkende Substanzen	Verapamil
Antineoplastische Substanzen	Methotrexat
Antikoagulanzen	Dicumarol
Antikonvulsiva	Sultiam Primidon Valproinsäure Carbamazepin
Alkoholgenuss	

^a Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die jeweiligen Fachinformationen sollten konsultiert werden.

Die Bestimmung der Serumspiegel von Phenytoin ist besonders hilfreich, wenn mögliche Wechselwirkungen vermutet werden.

Tabelle 2. Die Serumspiegel von Phenytoin können unter anderem erhöht werden durch:

Substanzklassen	Substanzen der Klasse (z.B. ^a)
Alkoholgenuss	
Analgetika/Entzündungshemmer	Azapropazon Phenylbutazon Salizylat
Anästhetika	Halothan
Antibiotika	Chloramphenicol Erythromycin Isoniazid Sulfadiazin Sulfamethizol Sulfamethoxazol-Trimethoprim Sulfaphenazol Sulfisoxazol Sulfonamid
Antikonvulsiva	Felbamat Oxcarbazepin

	Natriumvalproat Succinimid Sultiam Topiramat
Antimykotika	Amphotericin B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Antineoplastische Substanzen	Fluoruracil Capecitabin
Benzodiazepine/Psychotropika	Chlordiazepoxid Diazepam Disulfiram Methylphenidat Trazodon Viloxazin
Kalziumkanalblocker/Kardiovaskulär wirkende Substanzen	Amiodaron Dicumarol Diltiazem Nifedipin Ticlopidin
H ₂ -Antagonisten	Cimetidin
HMG-CoA-Reduktasehemmer	Fluvastatin
Hormone	Östrogene
Immunsuppressiva	Tacrolimus
Orale Antidiabetika	Tolbutamid
Protonenpumpeninhibitoren	Omeprazol
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Fluoxetin Fluvoxamin Sertralin

^a Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die jeweiligen Fachinformationen sollten konsultiert werden.

Tabelle 3. Die Serumspiegel von Phenytoin können gesenkt werden durch:

Substanzklassen	Substanzen der Klasse (z.B. ^a)
Chronischer Alkoholmissbrauch	
Antibiotika	Ciprofloxacin Rifampicin
Antikonvulsiva	Primidon Vigabatrin
Antineoplastische Substanzen	Bleomycin Carboplatin Cisplatin Doxorubicin Methotrexat
Antiretrovirale Substanzen	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Bronchodilatoren	Theophyllin
Kardiovaskulär wirkende Substanzen	Reserpin
Folsäure	Folsäure
Hyperglykämika	Diazoxid
Johanniskraut	Johanniskraut

^a Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die jeweiligen Fachinformationen sollten konsultiert werden.

Molindonhydrochlorid enthält Kalziumionen, die die Resorption von Phenytoin beeinflussen. Um Resorptionsstörungen zu vermeiden, sollen kalziumhaltige Präparate, einschließlich Antazida, und Phenytoin nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Tabelle 4. Die Serumspiegel von Phenytoin können erhöht oder gesenkt werden durch:

Substanzklassen	Substanzen der Klasse (z.B. ^a)
Antibiotika	Ciprofloxacin
Antikonvulsiva	Carbamazepin Phenobarbital Natriumvalproat Valproinsäure
Antineoplastische Substanzen	
Benzodiazepine - Phenothiazine Psychotrope Substanzen	Chlordiazepoxid Diazepam Phenothiazin

^a Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die jeweiligen Fachinformationen sollten konsultiert werden.

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.

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

Substanzklassen	Substanzen der Klasse (z.B. ^a)
Antibiotika	Doxycyclin Rifampicin Tetrazyklin
Antikoagulanzen	Warfarin Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban
Antikonvulsiva	Carbamazepin Lacosamid Lamotrigin Phenobarbital Natriumvalproat Valproinsäure
Antimykotika	Azole Posaconazol Voriconazol
Anthelmintika	Albendazol Praziquantel
Antineoplastische Substanzen	Teniposid
Thrombozytenaggregationshemmer	Ticagrelor
Antiretrovirale Substanzen	Delavirdin Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/Ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Bronchodilatoren	Theophyllin

Kalziumkanalblocker/Kardiovaskulär wirkende Substanzen	Digitoxin Digoxin Disopyramid Mexiletin Nicardipin Nimodipin Nisoldipin Quinidin Verapamil
Kortikosteroide	
Ciclosporine	
Diuretika	Furosemid
HMG-CoA-Reduktasehemmer	Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin
Hormone	Östrogene Gestagene (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
Hyperglykämika	Diazoxid
Neuromuskuläre Blocker	Alcuronium Cisatracurium Pancuronium Rocuronium Vecuronium
Opioide Analgetika	Methadon
Orale Antidiabetika	Chlorpropamid Glyburid Tolbutamid
Psychotrope Substanzen/Antidepressiva	Clozapin Paroxetin Quetiapin Sertralin
Vitamin D	Vitamin D
Folsäure	Folsäure

^a Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die jeweiligen Fachinformationen sollten konsultiert werden.

Hyperammonämie bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat

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.

Auswirkungen auf Labortests

Phenytoin kann zu einer Senkung der Plasmaspiegel von proteingebundenem Iodin (PBI) führen, und bei Dexamethason- oder Metyrapon-Tests zu niedrigeren Werten als normal. Ebenso kann es die Serumspiegel von Glukose, alkaliner 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.

Information der Patienten

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie andere Arzneimittel sowie alkoholhaltige Nahrungs- und Genussmittel nur nach Rücksprache mit ihrem behandelnden Arzt zu sich nehmen dürfen. Bei Auftreten von Hauterscheinungen müssen die Patienten ihren Arzt kontaktieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In Tierstudien hatte Phenytoin keinen direkten Einfluss auf die Fertilität.

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. Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzfehler, kraniofaziale Fehlbildungen, Hyperplasie der Finger und Fingernägel und Wachstumsanomalien (einschließlich Mikrozephalie und pränatale Wachstumsstörungen) wurden entweder einzeln oder im Rahmen eines fetalen Hydantoin-Syndroms bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft Phenytoin anwendeten. 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.

Epanutin sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, es besteht eine klinische Notwendigkeit. Wenn möglich ist die Frau auf das Risiko einer möglichen Schädigung des Fötus hinzuweisen.

Die große Mehrzahl mit Antikonvulsiva behandelte Mütter gebiert gesunde Kinder. Es ist wichtig, dass Antikonvulsiva bei den Patienten, die diese zur Vorbeugung von Grand-mals 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 des Patienten 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 und Frauen im gebärfähigen Alter mit einbeziehen.

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

Gegebenenfalls sind schwangere und gebärfähige Frauen hinsichtlich anderer Behandlungsmöglichkeiten zu beraten.

Eine erhöhte Anfallshäufigkeit während der Schwangerschaft tritt bei einer großen Anzahl von Patienten aufgrund geänderter Phenytoin-Resorption oder -Metabolisierung auf.

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. Die niedrigste anfallskontrollierende Dosis soll angewendet werden. Zur weiteren Risikoverminderung soll eine Kombination mit anderen Arzneimitteln vermieden werden. Nach der Entbindung muss möglicherweise wieder auf die ursprüngliche Dosierung umgestellt werden.

Neonatale Koagulationsstörungen innerhalb der ersten 24 Stunden wurden bei Kindern von mit Phenobarbital und/oder Phenytoin behandelten Müttern berichtet. Die Verabreichung von Vitamin K konnte diese Störung verhindern oder korrigieren und wird daher für die Mutter vor der Entbindung sowie für das Neugeborene empfohlen.

Phenytoin ist bei Ratten, Mäusen und Kaninchen teratogen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Schwangerschaft planen, sind hinsichtlich einer wirksamen Schwangerschaftsverhütung während der Behandlung zu beraten. Phenytoin kann zum Versagen der therapeutischen Wirkung hormoneller Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit

Bei einer Anwendung von Phenytoin muss abgestillt werden, da Phenytoin in geringen Mengen in die Muttermilch übertritt. Die Konzentration von Phenytoin in der Muttermilch ist etwa ein Drittel der entsprechenden Plasmakonzentration bei der Mutter.

Risiken durch den sonstigen Bestandteil Propylenglykol

Für Propylenglykol konnte zwar bei Tieren oder beim Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt werden, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Epanutin sollte daher bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden, es sei denn andere Therapien sind nicht wirksam oder werden nicht vertragen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Epanutin hat wesentlichen Einfluss auf die Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen.

Patienten sollten angewiesen werden, kein Auto zu fahren oder keine potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis bekannt ist, dass dieses Arzneimittel ihre Fähigkeit, diese Aktivitäten auszuüben, nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Eine zu rasche Injektion kann zu einer Störung der kardiopulmonalen Funktionen führen, wie z.B. Blutdruckabfall, Bradykardie mit Blockbildung, Kammerflimmern, Asystolie und Vorhofflattern. In solchen Fällen muss die Dosis reduziert bzw. die Injektionsgeschwindigkeit verlangsamt werden.

Lokale Irritation, Entzündung, Druckempfindlichkeit, Nekrose und Hautabschilferung wurden mit oder ohne Extravasation von intravenösem Phenytoin berichtet. Ödeme, Verfärbungen und Schmerzen distal der Injektionsstelle (bekannt als „Purple Glove Syndrom“) wurden ebenfalls beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Bei intravenöser Gabe größerer Mengen von Epanutin besteht die Gefahr einer Phlebitis am Injektionsort und einer Alkalose (die Lösung ist stark alkalisch). Eine paravenöse Injektion muss unbedingt vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Dosisabhängige unerwünschte Wirkungen treten bei etwa 1/3 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 zum Abbruch der Therapie.

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. Beim Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen ist die Therapie zu überprüfen und die Dosis herabzusetzen, damit der Patient nicht in eine Intoxikation abgleitet. Bei länger anhaltender Überdosierung können auftreten: starrer Blick, Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Gewichtsverlust, Apathie und Sedierung, Wahrnehmungs- und Bewusstseinsstörungen.

Beim Auftreten dosisunabhängiger Nebenwirkungen sollte Phenytoin gegebenenfalls durch ein anderes Antiepileptikum ersetzt werden. Bei empfindlichem bzw. gestörtem Calciumstoffwechsel (erhöhte alkalische Phosphatase) kann sich eine Osteomalazie entwickeln, die auf Vitamin-D-Gaben gut anspricht. Eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion ist insbesondere bei Kindern möglich.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien angewendet:

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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	geistige Verwirrtheit
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit, vorübergehende Nervosität, motorische Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Nystagmus, Ataxie, verwaschene Sprache, verminderte Koordination, Schwindel. Von zerebellärer Atrophie, die eher im Zusammenhang mit erhöhten Phenytoin-Spiegeln und/oder Langzeitanwendung auftritt, wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
	Gelegentlich	Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Somnolenz
	Sehr selten	phenytoin-induzierte Dyskinesien einschließlich Chorea, Dystonie, Tremor und Asterixis, ähnlich den durch Phenothiazin und andere Neuroleptika induzierten Effekten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Geschmacksveränderungen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	toxische Hepatitis, Leberschäden. (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	morbilliformes Exanthem (masern-ähnlich), Dermatitis
	Gelegentlich	scarlatiniforme oder morbilliforme Exantheme, Hypertrichose, Hirsutismus und Chloasma, manchmal von Fieber begleitet
	Sehr selten	Schwerere Formen mit möglicherweise letalem Ausgang inkludierten bullöse, exfoliative oder purpurische Dermatitis und Lupus erythematodes. Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): von AGEP, Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN, Lyell-Syndrom) wurde berichtet. (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Urtikaria wurde berichtet.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Vergrößerung der Gesichtszüge, Lippenvergrößerung, Gingivahyperplasie, Dupuytren-Kontrakturen, Peyronie's-Krankheit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Störungen der blutbildenden Organe und des Knochenmarks, manchmal mit fatalem Ausgang, einschließlich megaloblastischer Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Granulozytopenie, Panzytopenie, mit oder ohne Knochenmarkssuppression, Makrozytose und aplastischer Anämie werden besonders nach oraler Langzeitmedikation bei hohen Blutspiegelwerten beobachtet. Lymphadenopathie einschließlich benigner Lymphknotenhyperplasie, Pseudolymphom, Lymphom, Morbus Hodgkin und Aplasie der roten Blutkörperchen wurden berichtet. (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktoide Reaktionen, Anaphylaxie, Hypersensitivitätssyndrom (inkludierend, aber nicht begrenzt auf, Symptome wie Arthralgien, Eosinophilie, Fieber, Leberdysfunktion, Lymphadenopathie oder Ausschlag), systemischer Lupus erythematodes, Periarteriitis nodosa und Veränderungen der Immunglobuline. Einige vereinzelte Fälle lassen eine - wenn auch geringe - Häufung des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Exantheme und Lebertoxizität, bei schwarzen Patienten vermuten. Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (HSS/DRESS). (siehe Abschnitt 4.4) Angioödem wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Asystolie/Herzstillstand, Bradykardie, Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4)
Untersuchungen	Nicht bekannt	Schilddrüsenfunktionstest abnormal

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil von Phenytoin ist im Allgemeinen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen gleich. Gingivahyperplasie tritt bei pädiatrischen Patienten und bei Patienten mit mangelnder Zahnhygiene häufiger auf.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglykol (siehe Abschnitt 4.4) zur Anwendung. Bei einem Grenzwert von 500 mg/kg/Tag wurden bei hohen Dosen oder längerer Anwendung von Propylenglykol verschiedene Nebenwirkungen berichtet, wie etwa Hyperosmolalität, Laktatazidose; Nierenfunktionsstörung (akute tubuläre Nekrose), akutes Nierenversagen; Kardiotoxizität (Arrhythmie, Hypotonie); ZNS-Störungen (Depression, Koma, Krampfanfälle); Atemdepression; Dyspnoe; Leberfunktionsstörung; hämolytische Reaktion (intravaskuläre Hämolyse) und Hämoglobinurie oder Multiorganfunktionsstörung.

Höhere Dosen als 500 mg/kg/Tag können daher bei Kindern im Alter über 5 Jahren verabreicht werden, eine Anwendung muss aber in jedem Einzelfall abgewogen werden.

Nebenwirkungen bilden sich üblicherweise nach dem Abbau von Propylenglykol zurück und in schwereren Fällen nach einer Hämodialyse. Eine medizinische Überwachung ist erforderlich.

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

Die letale Dosis bei pädiatrischen Patienten ist unbekannt, bei Erwachsenen wird sie mit 2 bis 5 Gramm angenommen. Eine akute Intoxikation äußert sich initial in Nystagmus, Ataxie und Dysarthrie. Andere Anzeichen sind Tremor, Hyperreflexie, Somnolenz, Schläfrigkeit, Lethargie, undeutliche Sprache, unscharfes Sehen, Übelkeit und Erbrechen. Im weiteren Verlauf kann der Patient komatös werden, die Pupillenreflexe verschwinden und eine Hypotonie kann auftreten. Tod kann z.B. durch zentrale Atem- und Kreislaufdepression eintreten.

Von irreversiblen zerebellären Dysfunktionen und Atrophie wurde berichtet.

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

Für die Behandlung von Intoxikationen ist kein spezifisches Antidot bekannt.

Therapie

Unterbrechung der Zufuhr von Phenytoin unter Plasmaspiegelkontrollen. Trotz des Absetzens kann die Plasmakonzentration noch vorübergehend ansteigen. Infolge der nichtlinearen Kinetik von Phenytoin beträgt die biologische Halbwertszeit bei hohen Plasmawerten mehr als 60 und bei niedrigen Plasmawerten ca. 20 Stunden.

Nach oraler Anwendung von Phenytoin ist initial eine Magenspülung und Gabe von Aktivkohle indiziert. Allgemein ist eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Eine Hämodialyse kann in Erwägung gezogen werden, da Phenytoin nicht zur Gänze an Plasmaproteine gebunden ist. Totale Austauschtransfusion wurde bei der Behandlung schwerer Intoxikationen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Es wird aber vor allem eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxikationsverfahren, aber mit Kontrolle der Plasmakonzentration, empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika – Hydantoinderivate; ATC-Code N03AB02

Phenytoin gehört in die Gruppe der Hydantoine mit starker antikonvulsiver Wirkung. Durch Hyperpolarisation wirkt es stabilisierend auf die Membranen zentraler und peripherer Nerven, wodurch die Ausbreitung von Anfallspotentialen in der Großhirnrinde gehemmt wird. Die Verstärkung inhibitorischer Impulse im Kleinhirn trägt zur antikonvulsiven Wirkung bei.

An der Nervenfaser hat Phenytoin im Gegensatz zu Lokalanästhetika keinen Einfluss auf die Leitfähigkeit. Die Reizschwelle und der normale Erregungsablauf werden nicht verändert. Phenytoin stabilisiert jedoch die Membran des Neurons gegen den Einfluss repetitiver Reize. Phenytoin besitzt neben der antiepileptischen Wirkung auch antiarrhythmische Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

Phenytoin wird vornehmlich an Serumalbumin gebunden (83-94%). Erniedrigte Albuminwerte, z.B. bei Hunger, Leber- und Nierenerkrankungen, erhöhen den freien Anteil. Bei Neugeborenen ist die Eiweißbindung erniedrigt. Da Phenytoin einer Sättigungskinetik gehorcht, ist die Halbwertszeit von der Höhe des Plasmaspiegels abhängig. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 20-60 h, im Kindesalter ist sie in der Regel kürzer. Der mittlere therapeutische Bereich der Plasmakonzentration liegt zwischen 10-20 µg/ml, Konzentrationen über 25 µg/ml liegen im toxischen Bereich. Phenytoin passiert die Plazenta

leicht. Es werden ähnliche Plasmakonzentrationen bei Mutter und Foeten gefunden. Die Muttermilch enthält 10-20% der Plasmakonzentration.

Biotransformation und Elimination

Phenytoin wird zu mehr als 95% biotransformiert. Der Hauptmetabolit ist das Glucuronid des p-Hydroxydiphenylhydantoin, das im enterohepatischen Kreislauf zirkuliert.

Pharmakokinetische Zusammenhänge

Die gemeinsame Anwendung von Nelfinavir-Tabletten (1250 mg zweimal täglich) und Phenytoin-Kapseln (300 mg einmal täglich) bedingte keine Änderung der Plasmakonzentration von Nelfinavir. Allerdings reduzierten sich bei gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir die AUC-Werte für Phenytoin (gesamt) und freies Phenytoin um 29% bzw. 28%.

Spezielle Patientenpopulationen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion: siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Alter: Die Clearance von Phenytoin zeigt einen tendenziellen Rückgang mit zunehmendem Alter (20% geringer bei Patienten im Alter über 70 Jahren im Vergleich zu jungen Erwachsenen). Die jeweiligen Dosierungserfordernisse für Phenytoin sind stark unterschiedlich und müssen individuell abgestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese

Phenytoin war nicht karzinogen bei Mäusen in Dosen von 7,9 oder 15,8 mg/kg über 78 Wochen, oder bei Ratten in Dosen von 10,7 oder 21,7 mg/kg über 104 Wochen. In einer transplazentaren Karzinogenitätsstudie bei erwachsenen Tieren wurde Phenytoin mit der Nahrung an Mäuse in Dosierungen von 30 bis 600 ppm und an Ratten in Dosierungen von 240 bis 2400 ppm gegeben. Bei den höheren Dosen traten hepatozelluläre Tumore bei Mäusen und Ratten häufiger auf. In weiteren Studien erhielten Mäuse 2 Jahre lang 10, 25 oder 45 mg/kg und Ratten 25, 50 oder 100 mg/kg mit der Nahrung. Bei den Mäusen erhöhte sich das Auftreten hepatozellulärer Tumore bei Dosen von 45 mg/kg. Bei den Ratten wurde keine Erhöhung der Tumorzinzidenz beobachtet. Die klinische Bedeutung dieses Auftretens von Tumoren bei Nagetieren ist nicht geklärt.

Genotoxizitätsstudien zeigten, dass Phenytoin in vitro in Bakterien oder Säugetierzellen nicht mutagen ist. Es ist klastogen in vitro, aber nicht in vivo.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglykol
Ethanol 96%
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke
Stickstoff (Schutzgas)

6.2 Inkompatibilitäten

Epanutin darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Infusionslösungen gemischt werden, da es hierbei zu kristallinen Ausfällungen von Phenytoin kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel ist nach dem Öffnen zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine 5 ml Lösung befindet sich in einer 6 ml farblosen Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit einem grauen Bromobutyl-Gummistopfen und einem Aluminium-Siegelverschluss mit einer Flip-off-Kappe aus Polypropylen.

Jede Packung enthält 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sie dürfen Epanutin nur anwenden, wenn die Lösung klar und farblos ist.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH
1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 15.958

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Oktober 1976

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig