Epilan D 100 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 100 mg Phenytoin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 53,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße, runde, gewölbte Tabletten mit Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anfallserkrankungen: generalisierte tonisch-klonische (Grand Mal) sowie fokale Anfälle (Jackson), psychomotorische Anfälle (Temporallappen-Anfälle).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung soll individuell erfolgen. Prinzipiell ist jene Dosis zu wählen, mit der bestmögliche Anfallskontrolle bei minimalen Nebenwirkungen erzielt werden kann.

Ungenügender Behandlungserfolg kann im Einzelfall auf zu niedriger Dosierung beruhen. Daher sollte eine langsame Steigerung der Dosis um 25 mg – 50 mg Phenytoin möglichst unter Kontrolle des Serumspiegels erfolgen.

Therapeutische Serumkonzentrationen liegen bei 5 – 20 mg/l (= 20 – 80 µmol/l).

Erwachsene:

Neueinstellung: Man beginnt in der 1. Woche mit täglich 1 Tablette und steigert in der 2. Woche auf 2 Tabletten täglich. Die Dosis wird dann so lange gesteigert, bis der Patient anfallsfrei ist. Danach kann man die Dosis auf die individuell festzusetzende Erhaltungsdosis reduzieren. Sie beträgt üblicherweise 3 Tabletten in 3 Gaben über den Tag verteilt.

Tageshöchstdosis: 5 Tabletten.

Umstellung:

Bei entsprechender Verringerung des bisher verabreichten Medikamentes in der 1. Woche 1 Tablette täglich, in der 2. Woche 2 Tabletten pro Tag usw., bis nach etwa 3 – 5 Wochen das frühere Präparat voll durch Epilan D 100 mg-Tabletten ersetzt ist. Die Therapie-Umstellung darf nicht abrupt erfolgen, da sonst gehäuft Anfälle auftreten können.

Kinder und Jugendliche

Die Kinderdosierung beträgt 4 bis 7 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf 2 bis 3 Gaben.

Tageshöchstdosis: 300 mg.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Durch eine Abnahme der Proteinbindung erhöht sich die Bioverfügbarkeit. Es wird empfohlen, die Dosis gemäß den Phenytoinspiegeln im Serum sowie dem klinischen Bild anzupassen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tabletten mit reichlich Flüssigkeit unzerkaut während oder nach dem Essen einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Hydantoine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. und III. Grades mit ventrikulärem Ersatzrhythmus
- Sinu-atrialer Block
- Leukopenie
- Dekompensierte Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei schwerer Hypotonie (Blutdruck systolisch <90 mm Hg), manifester Herzinsuffizienz, pulmonaler Insuffizienz, Sinusbradykardie (<50 Schläge pro Minute), AV-Block I. Grades, Vorhofflimmern, Vorhofflattern.

Phenytoin soll mit besonderer Vorsicht an Patienten mit Leber- und/oder Nierenschäden verabreicht werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind durchzuführen (siehe unten).

Vorsicht bei Patienten mit Hyperglykämie.

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

Die Therapie sollte in regelmäßigen Abständen (im ersten Vierteljahr monatlich, später halbjährlich) unter Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration, des Blutbildes, der Leberenzyme (ALT, AST, Gamma-GT), der alkalischen Phosphatase (als Hinweis auf eine Osteoporose) und im Kindesalter zusätzlich der Schilddrüsenfunktion (Wachstum) erfolgen. Bei Patienten, die unter Antikoagulantien stehen, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des Quickwertes.

Beim Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen ist die Therapie zu überprüfen und die Dosis herabzusetzen, damit der Patient nicht in eine Intoxikation abgleitet.
Es gab Berichte, die eine Verbindung zwischen Phenytoin und der Entwicklung einer Lymphadenopathie (lokal oder generalisiert), einschließlich benigner Lymphknotenhyperplasien, Pseudolymphomen, Lymphomen und Morbus Hodgkin vermuten ließen. Obwohl ein Kausalzusammenhang bisher nicht bewiesen werden konnte, erfordert das Auftreten einer Lymphadenopathie eine Differenzierung von anderen Lymphknotenerkrankungen. Eine Lymphknotenbeteiligung kann mit oder ohne Anzeichen einer Serumkrankheit - z.B. Fieber, Rash, Leberbeteiligung - verlaufen. In allen Fällen einer Lymphadenopathie ist eine anschließende Überwachung der Patienten über einen längeren Zeitraum erforderlich. Wenn möglich sollte eine Umstellung auf ein anderes Antikonvulsivum erfolgen.
Da vereinzelte Berichte 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 einer toxischen epidermalen Nekrolyse einhergehen kann.
In den oben beschriebenen Fällen von Lymphadenopathie, Porphyrie-Exazerbation und schweren Hautreaktionen sollte die Anwendung strukturell ähnlicher Substanzen (z.B. Barbiturate, Succinimide, Oxazolidine und verwandte Wirkstoffe) nur mit Vorsicht erfolgen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, ältere Patienten oder Patienten mit schweren Erkrankungen zeigen früher Anzeichen einer Toxizität.
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 letalem Ausgang. Bei Patienten mit akuter Hepatotoxizität muss Phenytoin sofort abgesetzt und darf nicht wieder angewendet werden.
Plötzliches Absetzen von Phenytoin kann eine Anfallshäufung bzw. einen Status epilepticus hervorrufen. Deswegen sollte, wenn möglich, die Dosis schrittweise über mehrere Wochen reduziert werden, bei gleichzeitigem Einschleichen einer anderen antiepileptischen Medikation. Ist aus medizinischen Gründen das sofortige Absetzen von Phenytoin notwendig, muss gleichzeitig ein anderes Antiepileptikum verabreicht werden, das nicht der Klasse der Hydantoine angehört.
Bei schweren allergischen Hautreaktionen muss Phenytoin ausschleichend unter ärztlicher Aufsicht abgesetzt werden. Dies gilt auch bei Osteoporose, Beeinträchtigung der Funktion von Knochenmark und Leber sowie bei Osteomalazie.
Die Entstehung einer Osteomalazie wurde mit Phenytoin in Verbindung gebracht und auf die Interferenz von Phenytoin mit der Vitamin D-Metabolisierung zurückgeführt. Im Falle einer Osteomalazie empfiehlt sich eine Substitution mit Vitamin D. Bei Langzeittherapie sollen zumindest 100 µg (4000 IE) Vitamin D pro Woche zugeführt werden.
Arzneimittelexanthem 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 Epilan-D 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 Einnahme von Epilan-D SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Epilan-D zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden. Bei leichterem Ausschlag (masernähnlich oder scarlatiniform) kann nach dem völligen Verschwinden der Hauterscheinungen eine Fortsetzung der Behandlung erwogen werden. Treten die Hauterscheinungen dann wieder auf, ist eine weitere Epilan-D-Behandlung kontraindiziert.
In Patienten han-chinesischer oder thailändischer Abstammung mit dem Allel HLA-B*1502 könnte die Anwendung von Phenytoin mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines SJS assoziiert sein. Wenn diese Patienten bekannt HLA-B*1502-positiv sind, sollte Phenytoin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.
Da in der kaukasischen und japanischen Bevölkerung die Häufigkeit des Allels HLA-B*1502 extrem gering ist, kann das Risiko für diese Gruppen derzeit nicht eingeschätzt werden. Derzeit gibt es keine Information zu Risiken für andere ethnische Gruppen.

Über der optimalen Grenze liegende Serumspiegel von Phenytoin können zu Zuständen von Verwirrung 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.
Eine während der Therapie mit Phenytoin auftretende Makrozytose und megaloblastäre Anämie sollte durch Substitution mit Folsäure behandelt werden. Wird Folsäure zusätzlich zu einer Phenytoin-Therapie gegeben, kann die Anfallskontrolle herabgesetzt sein.
Da Phenytoin die Wirkung oraler Kontrazeptiva abschwächen kann, sollten andere Mittel zur Empfängnisverhütung angewendet werden.
Alkoholgenuss sollte unterbleiben, da es unter Antikonvulsiva zu Alkoholunverträglichkeit kommen kann. Außerdem kann Alkoholgenuss den Serumspiegel von Phenytoin erhöhen, während chronischer Alkoholmissbrauch diesen senken kann. Ebenso ist die Einnahme von Schlafmitteln während einer Behandlung mit Phenytoin zu unterlassen.
Bei etwa 20% der Behandelten kommt es zu einer Gingivahyperplasie, deren Auftreten und Stärke durch intensive Mundhygiene minimiert werden kann.
Patienten mit genetisch determinierter langsamer Hydroxylierung können bei mittlerer Dosierung Zeichen einer Überdosierung entwickeln. Eine Dosisreduktion unter Kontrolle der Plasmakonzentration ist erforderlich.
Phenytoin ist beim Absence-Status und zur Vorbeugung bzw. Behandlung von Fieberkrämpfen nicht wirksam. Phenytoin ist auch nicht zur Behandlung von Krampfanfällen hypoglykämischer oder metabolischer Genese geeignet.
Wenn sowohl tonisch-klonische Krämpfe (Grand mal) als auch Absencen (Petit mal) auftreten, ist eine Kombinationsbehandlung notwendig.
Phenytoin kann Absencen oder myoklonische Anfälle auslösen oder verschlechtern.
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 und suizidales Verhalten auftreten.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Erhöhung des Phenytoinspiegels können bewirken:

Alkohol (akut), Imipramin, Viloxazin, Sultiam, Methylphenidat, Dicoumarol, Ticlopidin sowie die folgenden Substanzklassen (Beispiele in Klammern):

– Analgetika/Entzündungshemmer (Azapropazon, Phenylbutazon, Salizylate)
– Anästhetika (Halothan)
– Antibiotika (Chloramphenicol, Erythromycin, Isoniazid, Sulfonamide)
– Antikonvulsiva (Felbamat, Succinimide)
– Antimykotika (Amphotericin B, Fluconazol, Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol), Benzodiazepine/Psychotropika (Chlordiazepoxid, Diazepam, Disulfiram, Trazodon, Viloxazin Methylphenidat)
– H_2-Antagonisten (Cimetidin)
– Hormone (Östrogene)
– Kalziumkanalblocker/kardiovaskulär wirksame Substanzen (Amiodaron, Dicumarol, Diltiazem, Nifedipin, Ticlopidin)
– orale Antidiabetika (Tolbutamid)
– Protonenpumpenhemmer (Omeprazol)
– Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin).

Eine Erniedrigung des Phenytoinspiegels können bewirken:

chronischer Alkoholmissbrauch, Reserpin, Diazoxid, Theophyllin, Antibiotika/Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin, Rifampicin), Sucralfat und Vigabatrin.
Molindonhydrochlorid enthält Kalziumionen, die die Adsorption von Phenytoin beeinflussen. Um Adsorptionsstörungen zu vermeiden, sollen kalziumhaltige Präparate, einschließlich Antazida, und Phenytoin nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Die Serumspiegel von Phenytoin können erhöht oder gesenkt werden durch:

– Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Phenobarbital, Natriumvalproat, Valproinsäure)
– antineoplastische Substanzen (Teniposid, Fluorouracil)
– Benzodiazepine-Phenothiazine und psychotrope Substanzen (Chlordiazepoxid, Diazepam).

Ebenso kann auch die Auswirkung von Phenytoin auf die Blutspiegel von Carbamazepin, Phenobarbital, Valproinsäure und Natriumvalproat nicht vorhergesagt werden.
Trizyklische Antidepressiva können bei empfindlichen Patienten Krampfanfälle auslösen, in diesem Fall muss die Phenytoindosis angepasst werden.

Phenytoin kann den Blutspiegel und/oder die Wirkung folgender Substanzen bzw. Substanzklassen verändern (Beispiele sind angeführt):

Clozapin, Kortikosteroide, Cumarin-Antikoagulantien, Ciclosporin, Diazoxid, Furosemid, Lamotrigin, Paroxetin, Theophyllin, Imatinib und Vitamin D;

- Antibiotika (Doxycyclin, Praziquant, Rifampicin, Tetracyclin)
- Antimykotika (Azole)
- Hormone (Östrogene, orale Kontrazeptiva)
- Kalziumkanalblocker/kardiovaskulär wirkende Substanzen (Digitoxin, Nicardipin, Nimodipin, Quinidin, Verapamil)
- neuromuskuläre Blocker (Alcuronium, Pancuronium, Vecuronium)
- Opioid-Analgetika (Methadon)
- orale Antidiabetika (Chlorpropamid, Glibenclamid, Tolbutamid)
- Psychotropika/Antidepressiva (Clozapin, Paroxetin, Sertralin).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin und folgenden Substanzen ist eine gegenseitige Beeinflussung der Plasmakonzentration im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung möglich:

Barbiturate, Propoxyphen, Salizylate, Phenylbutazon, Methylphenidat, trizyklische Psychopharmaka, Halothan, Chloramphenicol, Doxycyclin, Rifampicin, Cycloserin, 4-Aminosalicylsäure, Isoniazid, Kortikosteroide, Insulin, Verapamil, Methotrexat, Antikoagulantien wie Dicoumarol, Sultiam, Primidon, Benzodiazepine, Valproat, Carbamazepin, Disulfiram sowie Alkohol.

Wechselwirkungen mit parenteraler Nahrung / Nahrungsergänzungsmitteln:

Berichten zufolge kommt es bei Patienten, die parenterale Nahrung und/oder entsprechende Nahrungsergänzungsmittel erhalten, zu niedrigeren Phenytoin-Plasmaspiegeln als erwartet. Es wird daher empfohlen, Phenytoin nicht gleichzeitig mit parenteraler Ernährung zu verabreichen. Eine häufigere Kontrolle der Phenytoin-Spiegel kann bei diesen Patienten notwendig sein.

Laboruntersuchungen:

Phenytoin kann zu einer Senkung der Plasmaspiegel von proteingebundenem Jod (PBI) und bei Dexamethason- oder Metyrapon-Tests zu niedrigeren Werten als normal führen. Phenytoin kann die Ergebnisse von Kalziumtests beeinflussen. Ebenso kann es die Serumspiegel von Glukose, alkalischer Phosphatase und Gammaglutamyl-Transpeptidase (GGT) erhöhen.

Weitere Hinweise:

Im Hinblick auf eine mögliche Interferenz mit der Verwertung von Folsäure, Vitamin D und Vitamin B_6 sollten prophylaktisch Vitaminpräparate eingenommen werden, die diese Vitamine enthalten (siehe auch 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tritt eine epileptische Krampfneigung während einer Schwangerschaft erstmals zutage, sollte von einer Behandlung mit Phenytoin abgesehen werden.
Bei bestehender Therapie ist besonders zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag die Dosis auf ein Minimum zu reduzieren, da das Auftreten eines kindlichen Hydantoin-Syndroms möglich ist. Durch Überwachung des Serumspiegels ist der veränderten Stoffwechsellage während der Schwangerschaft Rechnung zu tragen. Kombination mit anderen Medikamenten ist möglichst zu vermeiden.
In den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten erweist sich die Gabe von Vitamin D, Folsäure und Vitamin K als günstig zur Vermeidung von Osteomalazie und kindlicher Hämorrhagie.

Stillzeit

Phenytoin wird in die Muttermilch ausgeschieden und zeigte Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder behandelter Frauen. Während der Behandlung mit Phenytoin sollte nicht gestillt werden.

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. Am Beginn 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

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen geordnet. Hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens liegen keine vollständigen Angaben vor; diesbezügliche Aussagen sind daher nicht möglich.
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 zum Abbruch der Therapie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Störungen der blutbildenden Organe und des Knochenmarks, manchmal mit letalem 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 und Morbus Hodgkin wurden berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktoide Reaktionen, Anaphylaxie, Hypersensibilitätssyndrom (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Symptome wie Arthralgien, Eosinophilie, Fieber, Leberdysfunktion, Lymphadenopathie oder Rash), Periarteriitis nodosa, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4) und Veränderungen der Immunglobuline.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei längerer Überdosierung Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust.
Bei empfindlichem bzw. gestörtem Calciumstoffwechsel (erhöhte alkalische Phosphatase) kann sich eine Osteomalazie entwickeln, die auf Vitamin-D-Gaben gut anspricht.

Erkrankungen des Nervensystems

Die häufigsten Nebenwirkungen einer Phenytoin-Therapie betreffen das Zentralnervensystem und sind meist dosisabhängig. Sie beinhalten: Ataxie, zunehmende Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, motorische Hyperaktivität, hochfrequenten Ruhetremor, Schwindel, Dyskinesien, Sprachstörungen, Abgeschlagenheit, Merkfähigkeitsstörungen und Störungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit, Koordinationsstörungen, geistige Verwirrtheit.
Ebenfalls beobachtet wurden vorübergehende Nervosität, Kopfschmerzen, Parästhesien und Somnolenz. Es gab auch vereinzelte Berichte über phenytoin-induzierte Dyskinesien, einschließlich Chorea, Dystonie, Tremor und Asterixis, ähnlich den durch Phenothiazin und andere Neuroleptika induzierten Effekten.
Nach langjähriger Einnahme ist das Auftreten einer vorwiegend sensorischen Polyneuropathie möglich.
Bei längerer Überdosierung: Apathie, Sedierung, Wahrnehmungs- und Bewusstseinsstörungen.
Geschmacksveränderungen.

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Dosisabhängig Magenbeschwerden bzw. Verstopfung. Bei längerer Überdosierung: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit.

Leber- und Gallenerkrankungen

Toxische Hepatitis, Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Dermatologische Nebenwirkungen, manchmal von Fieber begleitet, inkludierten scarlatiniforme oder morbilliforme Exantheme, Hypertrichose, Hirsutismus und Chloasma. Ein morbilliformes Exanthem tritt am häufigsten auf; andere Arten von Dermatitis werden seltener beobachtet. Andere, sehr selten auftretende, schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs) mit möglicherweise letalem Ausgang inkludieren bullöse, exfoliative, oder purpurische Dermatitis, Lupus erythematodes, Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Vergröberung der Gesichtszüge, Lippenvergrößerung, Gingivahyperplasie, Dupuytren-Kontrakturen und Peyronie's-Krankheit. 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.

Untersuchungen: Anstieg der Gamma-GT oder der alkalischen Phosphatase.

Beim Auftreten dosisunabhängiger Nebenwirkungen sollte Phenytoin gegebenenfalls durch ein anderes Antiepileptikum ersetzt werden.

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

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

Therapie der akuten Vergiftung:

Unspezifisch, da kein Antidot bekannt. Trotz des Absetzens von Phenytoin kann die Plasmakonzentration vorübergehend noch ansteigen. Infolge der nichtlinearen Kinetik beträgt die biologische Halbwertszeit bei hohen Plasmawerten mehr als 60 Stunden, 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. Hämodialyse, Peritonealdialyse, totale Austauschtransfusion oder forcierte Diurese waren bei den bisher publizierten Fällen wenig effektvoll, 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Hydantoin-Derivate
ATC-Code: N03AB02

Wirkmechanismus

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. Gleichzeitig wirkt Phenytoin am Digitalis-Rezeptor des Myokards kompetitiv antagonistisch. 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.

Zusätzlich hat sich Phenytoin bei anfallsartigen neuralgischen Schmerzen (z.B. Trigeminus-neuralgie) als therapeutisch wirksam erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Als schwache Säure ist Phenytoin im sauren Milieu des Magensaftes praktisch unlöslich. Die Resorption erfolgt hauptsächlich im Duodenum und Jejunum. 4 – 12 Stunden nach Einmalgabe wird die maximale Plasmakonzentration erreicht.

Verteilung

Nach Resorption wird Phenytoin zu etwa 90% an Plasmaproteine, insbesondere Albumine, gebunden. Niedrige Albuminwerte, z.B. bei Hunger, Leber- und Nierenerkrankungen, erhöhen den freien Anteil. Die Plasmahalbwertszeit von Phenytoin - sie ist bei Kindern kürzer als bei Erwachsenen - beträgt zwischen 20 und 60 Stunden. Therapeutische Steady-state-Werte werden nach 7 – 10 Tagen erreicht. Der mittlere therapeutische Bereich der Plasmakonzentration liegt zwischen 10 – 20 µg/ml, Konzentrationen über 25 µg/ml liegen im toxischen Bereich. Durch unbehindertes Passieren der Plazentaschranke stellt sich zwischen mütterlichem und fetalem Blut ein Gleichgewicht ein.

Elimination und Biotransformation

Nur etwa 5% des zugeführten Phenytoins werden über Harn und Stuhl unverändert ausgeschieden. Der Rest 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 eliminiert.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Halbwertszeit von Phenytoin steigt mit höheren Plasmakonzentrationen (z.B. oberhalb 25 µg/ml) an und nähert sich einer Sättigungskinetik Als Ursache dafür wird eine Sättigung des metabolisierenden Enzymsystems (Cytochrom P450) sowie auch eine kompetitive Hemmung der Leberhydroxylasen durch den Hauptmetaboliten (p-Hydroxydiphenyl-Hydantoin) in Betracht gezogen.

Als Folge davon können Dosissteigerungen selbst im gewohnten Dosisbereich von 100 – 300 mg Phenytoin pro Tag bei einzelnen Patienten zu Intoxikationen führen. Dies ist mit der Tatsache erklärbar, dass die Serumspiegel bei höheren Wirkstoffdosen exponentiell verlaufen können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an Maus und Ratte bei oraler Verabreichung durchgeführt und erbrachten LD_{50}-Werte zwischen 490 – 1800 mg/kg (Maus) und 2500 mg/kg (Ratte). Die TD_{50}-Werte (minimale neurotoxische Dosis) nach oraler Gabe bei Mäusen lagen zwischen 71 und 165 mg/kg. Ähnlich wie bei der akuten Toxizität betrafen die toxischen Wirkungen nach chronischer Verabreichung überwiegend das

ZNS und waren dosisabhängig.
Teratogene Effekte konnten tierexperimentell nachgewiesen werden. Mutagene und karzinogene Wirkungen wurden mit Phenytoin tierexperimentell nicht erhoben. Aus der klinischen Erfahrung ergeben sich bei den mit Phenytoin behandelten Patienten jedoch keine Hinweise auf mutagene oder kanzerogene Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Gelatine, Natriumcarboxymethylcellulose, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

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

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung zu 100 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. Zulassungsnummer

6.907

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. März 1958 / 5. Jänner 2012

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.