

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Phenytoin AWD

100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Phenytoin

Jede Tablette enthält 100 mg Phenytoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 7,05 mg Lactose-Monohydrat sowie 0,0009 mg Brillantschwarz BN (E 151) und 0,0009 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z. B. Jackson-Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z. B. Temporallappenanfälle).

Prophylaxe von Krampfanfällen, z. B. bei neurochirurgischen Eingriffen.

Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind.

Hinweis:

Phenytoin AWD ist nicht wirksam bei Absence-Status sowie zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Der therapeutische Bereich der Plasmakonzentration liegt im Allgemeinen zwischen 10 und 20 µg/ml Phenytoin; Konzentrationen über 25 µg/ml Phenytoin können im toxischen Bereich liegen.

Prophylaxe und Therapie von Krampfanfällen

Einschleichende Dosierung

Bei einschleichender Aufsättigung nehmen Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr (d. h. ab ca. 50 kg Körpergewicht) täglich bis zu 3 Tabletten *Phenytoin AWD* (entsprechend 300 mg Phenytoin) in 1 bis 3 Einzelgaben.

Die Einstellung (insbesondere einer höheren Dosierung) erfolgt nach den klinischen Erfordernissen und unter Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration.

Kinder bis zum 12. Lebensjahr erhalten täglich 2 mg Phenytoin pro Kilogramm Körpergewicht. Eine Steigerung der Tagesdosis kann alle 3 Tage um 1 mg/kg KG entsprechend der Phenytoin-Plasmakonzentration erfolgen.

Phenytoin AWD

Bei einer Tagesdosis von 2 mg/kg KG entspricht dies

Körpergewicht	Tabletten	Phenytoin
50 kg	1	100 mg

Bei einer Tagesdosis von 3 mg/kg KG entspricht dies

Körpergewicht	Tabletten	Phenytoin
33 kg	1	100 mg

Bei einer Tagesdosis von 4 mg/kg KG entspricht dies

Körpergewicht	Tabletten	Phenytoin
25 kg	1	100 mg
50 kg	2	200 mg

Bei einer Tagesdosis von 5 mg/kg KG entspricht dies

Körpergewicht	Tabletten	Phenytoin
20 kg	1	100 mg
40 kg	2	200 mg

Bei einer Tagesdosis von 6 mg/kg KG entspricht dies

Körpergewicht	Tabletten	Phenytoin
17 kg	1	100 mg
33 kg	2	200 mg
50 kg	3	300 mg

Zum Erreichen einer niedrigeren Dosierung kann die Tablette *Phenytoin AWD* auch halbiert werden.

Erhaltungsdosierung

Die Erhaltungsdosis, verteilt auf 1 bis 2 Einzelgaben, wird individuell nach Anfallsfreiheit, Nebenwirkungen und Phenytoin-Plasmakonzentration bestimmt.

Schnelle Aufsättigung

Eine schnelle Aufsättigung ist unter klinischen Bedingungen und unter Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration durchzuführen.

Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr (d. h. ab ca. 50 kg Körpergewicht) nehmen am ersten Behandlungstag bis zu 10 Tabletten *Phenytoin AWD* ein (entsprechend 1 g Phenytoin), aufgeteilt in 3 Einzelgaben (4 Tabletten, 3 Tabletten, 3 Tabletten) in zweistündlichen Abständen. Ab dem zweiten Tag ist wie bei einschleichender Dosierung vorzugehen.

Kinder bis zum 12. Lebensjahr erhalten am ersten Behandlungstag 5 bis 8 mg Phenytoin pro Kilogramm Körpergewicht.

Für Tagesdosen von 5 und 6 mg/kg KG siehe Tabellen unter Abschnitt „Einschleichende Dosierung“.

Bei einer Tagesdosis von 7 mg/kg KG entspricht dies

Körpergewicht	Tabletten	Phenytoin
14 kg	1	100 mg
29 kg	2	200 mg
43 kg	3	300 mg

Bei einer Tagesdosis von 8 mg/kg KG entspricht dies

Körpergewicht	Tabletten	Phenytoin
13 kg	1	100 mg
25 kg	2	200 mg
38 kg	3	300 mg
50 kg	4	400 mg

Ab dem zweiten Behandlungstag erhalten Kinder ab dem 6. Lebensjahr 2 Tabletten *Phenytoin AWD* (entsprechend 200 mg Phenytoin) täglich. Alternativ können 150 mg bis 200 mg Phenytoin gegeben werden.

Bei Kindern unter 6 Jahren ist die ab dem 2. Behandlungstag verabreichte Dosis nach der Phenytoin-Plasmakonzentration festzulegen.

Neurogene Schmerzzustände

Erwachsene nehmen täglich 3 Tabletten *Phenytoin AWD* (entsprechend 300 mg Phenytoin) in 1 bis 3 Einzelgaben.

Die Einstellung (insbesondere einer höheren Dosierung) erfolgt nach den klinischen Erfordernissen und unter Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Brillantschwarz BN (E151), Gelborange S (E110) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorbestehende schwere Schädigungen der Blutzellen und des Knochenmarks.

AV-Block II. und III. Grades sowie Syndrom des kranken Sinusknotens.

Innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt und bei eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35 %).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Phenytoin AWD sollte nicht angewendet werden bei

- manifester Herzinsuffizienz
- pulmonaler Insuffizienz
- schwerer Hypotonie (Blutdruck systolisch kleiner als 90 mmHg)
- Bradykardie (weniger als 50 Schläge pro Minute)
- sinuatrialem Block
- AV-Block I. Grades
- Vorhofflimmern und Vorhofflattern

Es besteht das Risiko von allergischen Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika. Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber anderen Antiepileptika gezeigt haben, haben ein erhöhtes Risiko, auch auf Phenytoin überempfindlich zu reagieren. Grundsätzlich sollte Phenytoin bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.8) sofort abgesetzt werden.

Wichtige Hinweise für die Behandlung

Patienten mit genetisch determinierter langsamer Hydroxylierung können schon bei mittlerer Dosierung Zeichen der Überdosierung entwickeln. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion unter Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration erforderlich.

Die Therapie wird im ersten Vierteljahr monatlich, später halbjährlich überwacht. Dabei sind Phenytoin-Plasmakonzentration, Blutbild, Leberenzyme (GOT, GPT, Gamma-GT), alkalische Phosphatase und im Kindesalter zusätzlich die Schilddrüsenfunktion zu kontrollieren.

Stabile, mäßige Leukopenien bei regelmäßigen Blutbildkontrollen und eine isolierte Erhöhung der Gamma-GT zwingen nicht zum Therapieabbruch. Phenytoin soll mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind durchzuführen.

Phenytoin kann Absencen oder myoklonische Anfälle auslösen oder verschlechtern.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter 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 Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenytoin berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Phenytoin beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenytoin darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Phenytoin behandelt werden.

Personen, die von Thailändern oder Han-Chinesen abstammen

HLA-B*1502 kann mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) verbunden sein bei Personen, die von Thailändern oder Han-Chinesen abstammen und mit Phenytoin behandelt werden. Wenn bekannt ist, dass diese Patienten die Genvariante HLA-B*1502 aufweisen, sollte die Anwendung von Phenytoin nur in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen höher als die Risiken eingeschätzt wird. Bei Menschen kaukasischer oder japanischer Herkunft ist die Häufigkeit des Allels HLA-B*1502 extrem gering. Deshalb können nach dem derzeitigen Kenntnisstand bezüglich des Risikos keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang gezogen werden. Adäquate Informationen über einen Zusammenhang bei Personen anderer ethnischer Herkunft sind zurzeit nicht verfügbar.

Taiwanesischen, japanischen, malaysischen und thailändischen Patienten

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.

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.

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).

Phenytoin AWD sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht eingenommen werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken.

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

Frauen im gebärfähigen Alter sollten umfassend über das mögliche Risiko für den Fötus bei einer Behandlung mit Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, bei einer geplanten Schwangerschaft den Arzt zu konsultieren, um eine Umstellung auf eine andere Therapie noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Kontrazeption, zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, umgehend den Arzt zu kontaktieren, wenn sie schwanger werden oder glauben, schwanger zu sein, während sie mit Phenytoin behandelt werden.

Während der Behandlung und bis einen Monat nach dem Absetzen der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann *Phenytoin AWD* zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen, daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter in Bezug auf die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Wechsel des Präparats

Auf Grund der relativ geringen therapeutischen Breite und der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit der zahlreichen galenischen Zubereitungen darf von einem Phenytoin-haltigen Präparat auf ein anderes nicht ohne engmaschige Kontrollen der Phenytoin-Plasmakonzentrationen gewechselt werden. Eine konstante Plasmakonzentration ist unter gleich bleibender Dosierung (Steady state) erst nach 5 bis 14 Tagen zu erwarten.

Die Dosis wird deshalb (soweit möglich) langsam reduziert und die neue antiepileptische Medikation einschleichend dosiert. Bei plötzlichem Absetzen von Phenytoin kann eine Anfallshäufung oder ein Status epilepticus auftreten.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Phenytoin AWD* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenytoin wird beeinflusst

- Substanzen, die das Cytochrom-P450-System (insbesondere CYP2C9 und 2C19) induzieren (z. B. Lopinavir und Ritonavir), können den Phenytoin-Plasmaspiegel senken. Darüber hinaus können Reserpin, Nelfinavir, Antazida; Antiepileptika (z. B. Vigabatrin, Primidon); Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin); Rifampicin, Sucralfat, Dexamethason, Diazoxid, Theophyllin und eine chronische Einnahme von Alkohol den Phenytoin-Plasmaspiegel senken.
- Verminderung der Wirkung von Phenytoin durch Folsäure.
- Erhöhung der Serumkonzentration von Phenytoin durch orale Antikoagulantien (z. B. Dicumarol), Benzodiazepine, Cimetidin, Antibiotika (z. B. Chloramphenicol, Sulfonamide, Erythromycin), Cycloserin, Disulfiram, Fluoxetin, Anästhetika (z. B. Halothan), Isoniazid, Antiepileptika (z. B. Sultiam, Valproat, Ethosuximid, Felbamat, Topiramat, Oxcarbazepin, Mesuximid), Methylphenidat, nicht-steroidale Antirheumatika und Schmerzmittel (z. B. Salicylate, Phenylbutazon, Propyphenazon), Omeprazol, PAS, Ranitidin, trizyklische Psychopharmaka, Amiodaron, Antimykotika (z. B. Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol, Amphotericin B), Hormone (z. B. Östrogene), Kalziumkanalhemmer (z. B. Nifedipin, Felodipin, Diltiazem), Trimethoprim, Tolbutamid, Fluoropyrimidine, Fluorouracil, Fluvoxamin, Leflunomid, Ticlopidin, Viloxazin und akute Alkoholeinnahme.
- Substanzen, die den Phenytoin-Plasmaspiegel erhöhen oder senken können, sind: Ciprofloxazin, Carbamazepin, Phenobarbital, Chlordiazepoxid, Diazepam.

Bei zusätzlicher Gabe von Valproinsäure oder deren Dosiserhöhung kann die Menge des freien Phenytoins ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen Anteils), ohne dass der Plasmaspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe Abschnitt 4.8). 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.

Phenytoin beeinflusst

- Phenytoin induziert das Cytochrom-P450-System (überwiegend das Isoenzym CYP3A4), so dass die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über das Cytochrom-P450-System abgebaut werden, verringert werden können und deren Dosis ggf. den klinischen Erfordernissen anzupassen ist. Die Plasmakonzentrationen der folgenden Substanzen können durch Phenytoin erniedrigt werden:
- Erhöhung der Serumkonzentration von Rifampicin.
- Verminderung der Serumkonzentrationen von oralen Antikoagulantien (z. B. Dicumarol, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban), Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Lamotrigin, Valproat, Felbamat, Topiramat, Lacosamid), Cyclosporin, Tetracyclinen (z. B. Doxycyclin), Digitoxin, Itraconazol, Kortikosteroiden, oralen Kontrazeptiva (die kontrazeptive Wirkung kann unsicher werden), Pancuronium, Theophyllin, trizyklischen Psychopharmaka, Vecuronium, Verapamil, Dihydropyridinen (z. B. Felodipin, Nicardipin, Nimodipin), Östrogenen, Alcuronium, Chinidin, Diazepam, Diazoxid, Disopyramid, Furosemid, Methadon, Montelukast, Nelfinavir, Paracetamol, Paroxetin, Praziquantel, Repaglinide, Sibutramin, Ticagrelor, Tolbutamid, Vitamin D.
- Die Toxizität von Methotrexat kann verstärkt werden.
- Phenytoin kann die lebertoxische Wirkung von Paracetamol erhöhen.

Bei Patienten, die Antikoagulantien einnehmen, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle des Gerinnungsstatus (INR).

Andere Wechselwirkungen

Weiterhin sind Wechselwirkungen mit Propoxyphen möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Phenytoin AWD sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht eingenommen werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken. Die Frau sollte umfassend über das Risiko einer möglichen Schädigung des Fötus bei einer Behandlung mit Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden. Sie sollte die Risiken verstehen und sich der Notwendigkeit einer entsprechenden Planung einer Schwangerschaft bewusst sein. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit *Phenytoin AWD* die Durchführung eines Schwangerschaftstests in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung und bis einen Monat nach dem Absetzen der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann *Phenytoin AWD* zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen, daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter in Bezug auf die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitt 4.5). Es sollten mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (z. B. ein Intrauterinpeppar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden, einschließlich einer Barriermethode, angewendet werden.

Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände berücksichtigt und die Patientin in die Überlegungen einbezogen werden.

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 einnahmen. 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.

Phenytoin AWD sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken. Die Frau sollte umfassend über die Risiken der Behandlung mit Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden und die Risiken verstehen.

Wenn nach sorgfältiger Abwägung der Risiken und des Nutzens keine alternative Behandlungsmöglichkeit in Frage kommt und die Behandlung mit *Phenytoin AWD* fortgesetzt wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis Phenytoin angewendet werden. Dies gilt besonders für die Zeit zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag.

Eine Kombination mit anderen Antiepileptika oder weiteren Arzneimitteln sollte während dieser Zeit vermieden werden, da sich das Risiko einer Fehlbildung bei einer Kombinationstherapie erhöht. Die Plasmakonzentration von Phenytoin fällt in der Schwangerschaft ab und steigt im Puerperium wieder auf Werte vor der Schwangerschaft an. Eine regelmäßige Kontrolle der Phenytoin-Plasmaspiegel ist deshalb ratsam.

Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen bei Neugeborenen sollte Vitamin K₁ prophylaktisch in den letzten Wochen der Schwangerschaft der Mutter bzw. anschließend dem Neugeborenen gegeben werden.

Wenn eine Schwangerschaft geplant ist, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen, noch bevor es zur Empfängnis kommt und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird. Wenn eine Frau schwanger wird, während sie Phenytoin erhält, sollte sie an einen Spezialisten überwiesen werden, um die Phenytoin-Behandlung neu zu bewerten und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Stillzeit

Phenytoin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Abstillen ist in der Regel nicht erforderlich, der Säugling ist jedoch auf fehlende Gewichtszunahme und überhöhtes Schlafbedürfnis zu überwachen.

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

Zu Beginn einer Behandlung, bei höherer Dosierung und bei Kombination mit am Zentralnervensystem angreifenden Pharmaka kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass unabhängig von der Auswirkung des behandelten Grundleidens die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt ist. Dieses gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuß.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Dosisabhängige unerwünschte Wirkungen treten bei einem Drittel der Patienten auf, meist bei Phenytoin-Plasmakonzentrationen über 20 µg/ml:

Erkrankungen des Nervensystems/psychiatrische Erkrankungen

Diplopie, Nystagmus, Ataxie, Schwindel, Kopfschmerzen, zunehmende Erregbarkeit, hochfrequenter Ruhetremor, Dyskinesien, bulbäre Sprache, Abgeschlagenheit, Merkfähigkeitsstörungen und Störungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit. Bei länger anhaltender Überdosierung starrer Blick, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Apathie und Sedierung, Wahrnehmungs- und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.

Bei einer langfristigen Therapie mit Phenytoin-Plasmakonzentrationen über 25 µg/ml und klinischen Zeichen einer Intoxikation kann möglicherweise eine irreversible Kleinhirnatrophie auftreten, auch wenn die empfohlenen Standarddosierungen eingehalten wurden.

Des Weiteren kann es zu einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) mit folgenden Symptomen kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (choreatiforme Dyskinesien) und schwere Allgemeinveränderungen im EEG. Dies gilt vor allem bei einer Langzeittherapie in Kombination mit anderen Antiepileptika, insbesondere Valproinsäure.

Bei Langzeittherapie kann eine Polyneuropathie auftreten. Sehr selten wurde eine Muskelschwäche (myasthenisches Syndrom) beobachtet, die sich nach Absetzen von Phenytoin zurückbildet.

Herzerkrankungen

Selten sind, insbesondere bei intravenöser Gabe, Asystolien durch Hemmung des Sinusknotens sowie Blockade der Überleitung und Unterdrückung des Kammer-Ersatzrhythmus bei totalem AV-Block.

Es können proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen auftreten, die zu einer starken Beeinträchtigung der Herzfähigkeit bis hin zum Herzstillstand führen.

Vorhofflimmern und -flattern wird durch Phenytoin nicht durchbrochen. Da die Refraktärzeit des AV-Knotens aber verkürzt werden kann, ist eine Beschleunigung der Ventrikelfrequenz möglich.

Gefäßkrankungen/Herzerkrankungen

Es kann, insbesondere bei intravenöser Anwendung, zu Blutdruckabfall sowie Verschlechterung einer vorbestehenden Herz- bzw. Ateminsuffizienz kommen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei empfindlichen Patienten bzw. gestörtem Calciumstoffwechsel kann sich eine Osteomalazie entwickeln. Eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion ist insbesondere bei Kindern möglich.

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

Erkrankungen der Haut und des Unterzellgewebes

Selten kommt es bei jungen Mädchen und Frauen zur Entwicklung eines Hirsutismus.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Phenytoin über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Phenytoin den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Megaloblastäre Anämien, meistens durch Folsäuremangel bedingt, sind beschrieben worden.

Nebenwirkungen ohne sichere Dosisabhängigkeit*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Häufigkeit nicht bekannt: Aplasie der roten Blutkörperchen.

Erkrankungen des Immunsystems/Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes/Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems/Leber- und Galleerkrankungen

Gelegentlich kommt es zu Gingivahyperplasie.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4).

Ebenfalls selten sind allergische Exantheme, Blutbildveränderungen (wie z. B. Leukopenien, Thrombozytopenien, Agranulozytose) und Störungen der Leberfunktion (z. B. granulomatöse Hepatitis). In diesen Fällen wird ein Absetzen von Phenytoin empfohlen, eventuell können sich die Symptome auch nach Dosisminderung zurückbilden.

In Einzelfällen wurden schwere allergische Reaktionen gesehen: exfoliative Dermatitis, Fieber, Lymphknotenschwellungen, Beeinträchtigungen der blutbildenden Organe und des Knochenmarkes, Leberfunktionsstörungen, eventuell auch unter Beteiligung anderer Organsysteme.

Häufigkeit nicht bekannt: Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)

Es kann zu Hautveränderungen wie z. B. übermäßiger Pigmentierung (Chloasma) und Behaarung (Hypertrichosis) kommen.

Ferner sind Fallberichte über allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika bekannt. Der Patient ist anzuweisen, in diesen Fällen sofort einen Arzt aufzusuchen. Phenytoin sollte sofort abgesetzt werden, wenn keine andere Ursache für das Auftreten dieser Symptome festgestellt wird.

Die Farbstoffe Brillantschwarz BN (E 151) oder Gelborange S (E 110) können allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Frühsymptome bei zu hoher Dosierung sind Diplopie, Nystagmus, Tremor, Schwindel, Nausea, Magenbeschwerden, Dysarthrie und schließlich zerebellare Ataxie. Bei stärkerer Intoxikation kann der Patient komatös werden, die Pupillenreflexe verschwinden und eine Hypotonie sowie epileptische Anfälle können eintreten.

Darüber hinaus kann es nachfolgend zu irreversiblen degenerativen Kleinhirnveränderungen kommen.

Tod durch zentrale Atemdepression ist möglich. Die mittlere letale (Akut)-Dosis wird beim Erwachsenen auf 2 – 5 g Phenytoin geschätzt.

Therapiemaßnahmen

Trotz Absetzens kann die Plasmakonzentration vorübergehend noch ansteigen.

Initial ist Magenspülung, Gabe von Aktivkohle und eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Hämodialyse, forcierte Diurese und Peritonealdialyse sind wenig wirksam. Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und Transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund sollte eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxifikationsverfahren, aber mit Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptikum

ATC-Code: N03AB02

Phenytoin (5,5-Diphenylhydantoin) ist ein Antiepileptikum, das eine hyperpolarisierende Wirkung auf erregbare Membranen besitzt und über Verstärkung inhibitorischer Impulsaktivität wirken soll. Phenytoin beeinflusst die Erregungsbildung und -ausbreitung im Herzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von Phenytoin hauptsächlich aus dem Dünndarm. Phenytoin wird vornehmlich an Serumalbumin gebunden (83 % bis 94 %). Bei Neugeborenen ist die Eiweißbindung erniedrigt. Nach einer Einzeldosis wird der maximale Plasmaspiegel im Allgemeinen nach 4 h bis 6 h (Bereich 3 h bis 12 h) erreicht. Die Bioverfügbarkeit unterliegt starken inter- und intraindividuellen Schwankungen. Da Phenytoin einer Sättigungskinetik gehorcht, ist die Halbwertszeit von der Höhe des Plasmaspiegels abhängig. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 20 h bis 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 bis 20 µg/ml; Konzentrationen über 25 µg/ml können im toxischen Bereich liegen.

Phenytoin passiert die Plazenta leicht, es werden ähnliche Plasmakonzentrationen bei Mutter und Fötus gefunden. Muttermilch enthält 10 % bis 20 % der Plasmakonzentration.

Phenytoin wird zu mehr als 95 % biotransformiert. Der Hauptmetabolit ist das Glukuronid des p-Hydroxy-diphenyl-hydantoin, das im enterohepatischen Kreislauf zirkuliert.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1994 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab folgende Daten:

maximale Plasmakonzentration (C _{max}):	2,6 mg/l (1,9; 3,5)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}):	16 h (4,36)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	120,9 mg/l h (83,6; 174,8)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Damit wird eine für therapeutische Belange ausreichende Bioverfügbarkeit erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

Siehe Abschnitt 4.8

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Zu Phenytoin liegen neben einer Reihe negativer Befunde zur Mutagenität auch Hinweise auf eine Induktion von Chromosomenmutationen vor. Diese Hinweise können auf Grund 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.

Reproduktionstoxizität

Phenytoin passiert die Plazenta und erreicht im fetalen Plasma ähnliche Konzentrationen wie im maternalen. Es akkumuliert in der fetalen Leber.

Die Inzidenz von Fehlbildungen bei intrauteriner Phenytoin-Exposition ist offenbar abhängig von der Höhe der Dosierung. Daher sollte, besonders zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag, die niedrigste anfallskontrollierende Dosis gewählt werden.

Eine für Phenytoin typische Fehlbildung ist die Hypoplasie der Nägel bzw. der ganzen Nagelphalanx. Wie bei anderen Antikonvulsiva sind auch für Phenytoin Fehlbildungen unterschiedlicher Art beschrieben worden. Die Patientinnen hatten Phenytoin meist in Kombination mit anderen Antikonvulsiva bzw. Barbituraten eingenommen. Es ist bisher ungeklärt, inwieweit Phenytoin für diesen Effekt verantwortlich ist; ein Beitrag der Grunderkrankung oder genetischer Faktoren ist wahrscheinlich.

Bei pränatal Phenytoin-exponierten Säuglingen muss in den ersten 12 Lebensstunden mit einer Erniedrigung der Vitamin-K-abhängigen Koagulationsfaktoren gerechnet werden. Hämorrhagien bei Neugeborenen sind beschrieben worden.

Es liegen Fallberichte über die Ausbildung von Neuroblastomen bei pränatal Phenytoin-exponierten Kindern vor. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer Phenytoin-Exposition der Mütter und einer Tumorausbildung der Kinder kann bislang auf Grund der geringen belegten Fallzahl nicht nachgewiesen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Kartoffelstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.]
Gelatine
Brillantschwarz BN (E 151)
Indigocarmin (E 132)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen zu 50 und 100 Tabletten: braune Steckverschlussflasche mit Steckstopfen

Packungen zu 200 Tabletten: braune Weithalsflasche mit Garantieverschluss

50 Tabletten
100 Tabletten
200 Tabletten
Klinikpackungen zu 10 x 50 Tabletten (500 Tabletten) als Bündelpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3000621.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. August 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Oktober 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig