

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Phenhydan, 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Phenytoin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runder, flacher viertelbarer Tablette mit Kreuzkerbe.

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:

Phenhydan ist nicht wirksam beim Absence-Status und zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.

4.2 Dosierung, und Art der Anwendung

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.

Dosierung

Prophylaxe und Therapie von Krampfanfällen

Einschleichende Dosierung

Bei einschleichender Aufsättigung nehmen Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr (d. h. ab ca. 50 kg KG) täglich bis zu 3 Tabletten Phenhydan (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/kg KG Phenytoin. Eine Steigerung der Tagesdosis kann alle 3 Tage um 1 mg/kg KG entsprechend der Phenytoin-Plasmakonzentration erfolgen.

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 KG) nehmen am ersten Behandlungstag bis zu 10 Tabletten Phenhydan (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 1. Behandlungstag 5 bis 8 mg/kg KG Phenytoin.

Ab dem 2. Behandlungstag erhalten Kinder ab dem 6. Lebensjahr 2 Tabletten Phenhydan (entsprechend 200 mg Phenytoin) täglich.

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 Phenhydan (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 sind teilbar.

Die Tabletten werden mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der Grunderkrankung und dem Krankheitsverlauf. Sie ist bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

Phenhydan darf nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Phenytoin, andere Hydantoine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- vorbestehenden schweren 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

Phenhydan sollte nicht eingenommen werden bei

- manifester Herzinsuffizienz
- pulmonaler Insuffizienz
- schwerer Hypotonie (Blutdruck systolisch kleiner als 90 mm Hg)
- Bradykardie (weniger als 50 Schläge pro Minute)
- sinuatrialem Block und AV Block I. Grades sowie
- Vorhofflimmern und Vorhofflattern
- Einnahme von Stiripentol (Arzneimittel zur Behandlung des Dravet-Syndroms) (siehe Abschnitt 4.5)

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. 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 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.

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 Phenhydan 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 Blutbild-Kontrollen 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.

Wechsel des Präparats

Aufgrund 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-Plasmakonzentration gewechselt werden. Eine konstante Plasmakonzentration ist unter gleichbleibender 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 Phenhydan kann eine Anfallshäufung oder ein Status epilepticus auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenhydan wird beeinflusst

Die chronische Einnahme von Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Vigabatrin oder Alkohol kann den Phenytoin-Plasmaspiegel erniedrigen. Substanzen, die das Cytochrom P-450-System (insbesondere CYP2C9 und 2C19) induzieren (z.B. Lopinavir und Ritonavir), können den Phenytoin-Plasmaspiegel senken. Darüber hinaus können Reserpin, Sucralfat, Diazoxid, Nelfinavir und Theophyllin den Phenytoin-Plasmaspiegel senken.

Die Wirkung von Phenytoin kann bei gleichzeitiger Einnahme von Folsäure vermindert werden.

Folgende Substanzen können den Plasmaspiegel von Phenytoin erhöhen: akute Alkoholeinnahme, orale Antikoagulantien, Antibiotika (z.B. Chloramphenicol, Erythromycin, Isoniazid, Trimethoprim, Sulfonamide), Antiepileptika (Ethosuximid, Felbamat, Mesuximid, Oxcarbazepin, Sultiam, Stiripentol, Valproat), Antihistaminika (Cimetidin, Ranitidin), Antimykotika (z.B. Amphotericin B, Fluconazol, Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol), Kalziumkanalhemmer (Diltiazem, Nifedipin), Psychopharmaka (Fluoxetin, trizyklische Antidepressiva, Viloxazin), nichtsteroidale Antirheumatika, Amiodaron, Benzodiazepine, Cycloserin, Disulfiram, Fluoropyrimidine (z.B. Fluorouracil oder Fluorouracil-Prodrugs wie Capecitabin), Halothan, Methylphenidat, Omeprazol, P-Aminosalicylsäure (PAS), Ticlopidin und Tolbutamid.

Durch Interaktion mit den genannten Wirkstoffen kann es zu erhöhten Phenytoin-Plasmakonzentrationen bis hin zu Symptomen einer Phenytoinvergiftung kommen. Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit den hier genannten Wirkstoffen einnehmen, sollten regelmäßig auf Symptome einer Phenytoinvergiftung und erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen hin überwacht werden.

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).

Substanzen, die den Phenytoin-Plasmaspiegel erhöhen oder senken können, sind: Ciprofloxazin, Carbamazepin, Phenobarbital, Chlordiazepoxid und Diazepam.

Phenhydan beeinflusst

Phenytoin kann die Plasmakonzentration von Rifampicin erhöhen.

Phenytoin induziert das Cytochrom-P-450-System (überwiegend das Isoenzym CYP3A4), so dass die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über das Cytochrom-P-450-System abgebaut werden, verringert werden können und deren Dosis ggf. den klinischen Erfordernissen anzupassen ist. Dies gilt beispielsweise für die folgenden Substanzen: Antiepileptika (Carbamazepin, Felbamat, Lamotrigin, Stiripentol, Valproat), Kalziumkanalblocker (Nifedipin, Nimodipin), Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus), Muskelrelaxanzien (Alcuronium, Pancuronium, Vecuronium), Psychopharmaka (Paroxetin, trizyklische Antidepressiva), Tetracycline (z.B. Doxycyclin), orale Antikoagulantien, Statine (z.B. Atorvastatin, Simvastatin), Clozapin, Diazoxid, Digitoxin, Furosemid, Itraconazol, Kortikosteroide, Methadon, Östrogene, Praziquantel, Theophyllin, Verapamil, Vitamin D und orale Kontrazeptiva. Die empfängnisverhütende Wirkung der „Pille“ kann daher unsicher werden.

Andere Wechselwirkungen

Die Toxizität von Methotrexat kann verstärkt werden.

Weiterhin sind Wechselwirkungen mit Propoxyphen oder Salicylaten möglich.

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

Die gleichzeitige enterale Ernährung mittels Ernährungssonde bewirkt eine Abnahme der Plasmakonzentration von Phenytoin. Eine regelmäßige Plasmakonzentrationsbestimmung ist deshalb in diesen Fällen indiziert und eine Nahrungskarenz von 2 Stunden vor und nach Gabe von Phenytoin muss eingehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aufgrund von Erfahrungen am Menschen besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Phenytoin während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen, wie kraniofaziale Dysmorphien, Neuralrohrdefekte, Anomalien der distalen Phalangen, prä- und postnatale Entwicklungsverzögerungen und kardiale Defekte auslösen kann. Daher darf Phenhydan während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Phenytoin aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine Schwangerschaft sorgfältig planen und regelmäßig überwachen lassen. Es ist zu beachten, dass Arzneimittel zur Verhütung (die „Pille“) in ihrer Wirksamkeit vermindert sein können (siehe Abschnitt 4.5).

Da die Inzidenz von Fehlbildungen offenbar dosisabhängig ist, sollte in der Schwangerschaft die niedrigste anfallskontrollierende Dosis verwendet werden. Dies gilt besonders für die Zeit zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag. In keinem Fall sollte die Behandlung ohne ärztlichen Rat abgebrochen oder die Dosis reduziert werden, da es bei epileptischen Anfällen zur Schädigung des Kindes oder der Patientin kommen kann.

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 wie vor der Schwangerschaft an. Eine regelmäßige Kontrolle des Phenytoin-Plasmaspiegels ist deshalb ratsam.

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

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 soweit 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 ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Dosisabhängige unerwünschte Wirkungen

Diese treten bei einem Drittel der Patienten, meist bei Phenytoin-Plasmakonzentrationen über 20 µg/ml, auf. Diese nehmen mit steigender Plasmakonzentration und Kombinationstherapie zu, sind in der Regel reversibel und zwingen selten zum Abbruch der Therapie.

Als dosisabhängige Nebenwirkungen sind bekannt:

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Diplopie, Nystagmus, Ataxie, Schwindel, Kopfschmerzen, zunehmende Erregbarkeit, hochfrequenter Ruhetremor, 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, Erbrechen, Gewichtsverlust, Apathie und Sedierung, Wahrnehmungs- und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.

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

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

Herz- und Gefäßerkrankungen

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

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

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

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

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Bei empfindlichen Patienten bzw. Patienten mit gestörtem Calciumstoffwechsel kann sich eine Osteomalazie entwickeln. 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.

Endokrine Erkrankungen

Eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion ist insbesondere bei Kindern möglich.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Nebenwirkungen ohne sichere Dosisabhängigkeit

Erkrankungen des Immunsystems

Selten sind allergische Exantheme, Blutbildveränderungen (wie z. B. Leukopenien, Thrombozytopenie und Agranulozytose) und Störungen der Leberfunktion. In diesen Fällen sollte Phenydan abgesetzt werden, eventuell können sich die Symptome auch nach Dosisminderung zurückbilden.

Nicht bekannt: Immunglobulinanomalien, insbesondere Hypogammaglobulinämie

In Einzelfällen wurden schwere allergische Reaktionen bis hin zum Hypersensitivitätssyndrom (siehe auch Abschnitt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*) beobachtet: exfoliative Dermatitis, Fieber, Lymphknotenschwellungen, Beeinträchtigung der blutbildenden Organe und des Knochenmarkes, Leberfunktionsstörungen, eventuell auch unter Beteiligung anderer Organsysteme. Ferner sind Fallberichte über allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika bekannt. Der Patient ist anzuweisen, in diesen Fällen sofort einen Arzt aufzusuchen. Phenydan sollte sofort abgesetzt werden, wenn keine andere Ursache für das Auftreten dieser Symptome festgestellt wird.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Gelegentlich kommt es zu Gingivahyperplasie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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

Nicht bekannt: Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), kutaner Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: systemischer Lupus erythematodes

Purple-glove-Syndrom ist eine bekannte Nebenwirkung der intravenösen Phenytoin-Anwendung. In Einzelfällen wurde jedoch auch nach oraler Phenytoin-Einnahme über das Auftreten eines Purple-glove-Syndroms berichtet.

Untersuchungen

Nicht bekannt: erhöhte Cholesterinspiegel einschließlich HDL-Cholesterin und Triglyzeride

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, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel

Symptome der Intoxikation

Bei einer Überdosierung kommt es verstärkt zu den unter Nebenwirkungen genannten Symptomen. Frühsymptome zu hoher Dosen sind Doppelsehen, Nystagmus, Tremor, Schwindel, Übelkeit, Magenbeschwerden, Sprechschwierigkeiten und schließlich zerebellare Ataxie. Bei stärkerer Intoxikation kann der Patient komatös werden, die Pupillenreflexe verschwinden und eine Hypotension sowie epileptische Anfälle können eintreten. Darüber hinaus kann es 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.

Therapie von Intoxikationen

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 und 60 h; im Kindesalter ist sie in der Regel kürzer; bei Früh- und Neugeborenen sowie bei toxischen Dosen ist mit einer verlängerten Halbwertszeit zu rechnen. Der therapeutische Bereich der Plasmakonzentration liegt im Allgemeinen zwischen 10 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 Fetus 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 1992 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung mit Phenhydan an 18 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat ergab:

	Phenhydan Tabletten		Referenz	
C_{\max} (µg/ml)	4,7	(3,5 - 6,7)	6,3	(4,2 - 8,5)
t_{\max} (h)	5	(4 - 12)	4	(3 - 7)
$AUC_{0-\infty}$ (µg/ml·h)	140,9	(100,1 - 290,9)	154,0	(101,2 - 303,0)

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 aufgrund der mangelhaften Qualität der Untersuchungen nicht abschließend bewertet werden.

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

Reproduktionstoxizität

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 (siehe Abschnitt 4.6). 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.

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 aufgrund der geringen belegten Fallzahl nicht nachgewiesen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, gefälltes Siliciumdioxid, Gelatine, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Poly(O-carboxymethyl)stärke Natriumsalz, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus PVC und Aluminiumfolie mit 50, 100 und 200 Tabletten
Klinikpackungen mit 500 (10 x 50) Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040)5 91 01-525
Telefax: (040) 5 91 01-377

8. ZULASSUNGSNUMMER

6002341.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 05.August 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 19.Februar 2008

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig