

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Phenytoin Hikma, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg soli sodowej fenytoiny, co odpowiada 46 mg fenytoiny.
Każda ampułka 5 ml zawiera 250 mg soli sodowej fenytoiny, co odpowiada 230 mg fenytoiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda ampułka 5 ml zawiera:
alkohol etylowy (394 mg),
glikol propylenowy (2072 mg),
sód (0,517 mg – 0,776 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH w zakresie 11,5 – 12,1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Stan padaczkowy lub powtarzające się w krótkich odstępach napady padaczkowe
- Profilaktyka napadów padaczkowych występujących w związku z zabiegiem neurochirurgicznym.

UWAGA

Produkt leczniczy Phenytoin Hikma nie działa, gdy nie występuje stan padaczkowy ani wtedy, gdy jest podawany w celu profilaktyki lub leczenia drgawek gorączkowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Instrukcja dawkowania

Zakres stężeń terapeutycznych fenytoiny w osoczu krwi wynosi na ogół od 10 do 20 µg/ml. Przy stężeniach fenytoiny powyżej 25 µg/ml mogą wystąpić objawy toksyczności.

Stan padaczkowy lub powtarzające się w krótkich odstępach napady padaczkowe

Konieczne jest monitorowanie zapisu EKG, ciśnienia krwi i stanu neurologicznego oraz regularne badanie stężenia fenytoiny we krwi. Ponadto musi być zapewniony łatwy dostęp do zestawu do reanimacji.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Dawka początkowa to 1 ampułka produktu leczniczego Phenytoin Hikma (co odpowiada 230 mg fenytoiny). Podaje się ją z maksymalną szybkością 0,5 ml/min (co odpowiada 23 mg fenytoiny na minutę). Jeżeli napad nie ustępuje po upływie 20–30 minut, dawkę można powtórzyć.

Po ustąpieniu drgawek można podawać dożylnie 1 ampułkę produktu leczniczego Phenytoin Hikma (co odpowiada 230 mg fenytoiny) co 1,5 do 6 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 17 mg/kg mc. (lub 6 ampulek – co odpowiada 1380 mg fenytoiny) w celu uzyskania szybkiego nasycenia lekiem.

Maksymalna dawka dobową 17 mg/kg masy ciała odpowiada:

<i>Masa ciała</i>	<i>Liczba ampulek</i>	<i>Dawka fenytoiny</i>
41 kg	3	690 mg
54 kg	4	920 mg
68 kg	5	1150 mg
81 kg	6	1380 mg

Dzieci w wieku do 12 lat

W pierwszej dobie maksymalna dawka dobową wynosi 30 mg/kg mc., w drugiej dobie 20 mg/kg mc., w trzeciej dobie 10 mg/kg mc. Maksymalna szybkość wstrzykiwania dożylnego wynosi 1 mg/kg mc. na minutę.

Doba 1

Maksymalna dawka dobową 30 mg/kg masy ciała odpowiada:

<i>Masa ciała</i>	<i>Liczba ampulek</i>	<i>Dawka fenytoiny</i>
8 kg	1	230 mg
15 kg	2	460 mg
23 kg	3	690 mg
31 kg	4	920 mg
38 kg	5	1150 mg
46 kg	6	1380 mg

Doba 2

Maksymalna dawka dobową 20 mg/kg masy ciała odpowiada:

<i>Masa ciała</i>	<i>Liczba ampulek</i>	<i>Dawka fenytoiny</i>
12 kg	1	230 mg
23 kg	2	460 mg
35 kg	3	690 mg
46 kg	4	920 mg

Doba 3

Maksymalna dawka dobową 10 mg/kg masy ciała odpowiada:

<i>Masa ciała</i>	<i>Liczba ampulek</i>	<i>Dawka fenytoiny</i>
23 kg	1	230 mg
46 kg	2	460 mg

Zapobieganie napadom padaczkowym

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat otrzymują 1 do 2 ampulek produktu leczniczego Phenytoin Hikma (co odpowiada 230 do 460 mg fenytoiny) na dobę z maksymalną szybkością wstrzykiwania wynoszącą 0,5 ml/min (co odpowiada 23 mg fenytoiny na minutę).

Dzieci w wieku do 12 lat otrzymują 5 do 6 mg/kg masy ciała. Szybkość wstrzyknięcia jest zmniejszona odpowiednio do masy ciała i wieku dziecka.

Dawka dobową 5 mg/kg masy ciała odpowiada:

<i>Masa ciała</i>	<i>ml</i>	<i>Dawka fenytoiny</i>
9 kg	1	46 mg
18 kg	2	92 mg

28 kg	3	138 mg
37 kg	4	184 mg
46 kg	5	230 mg

Dawka dobową 6 mg/kg masy ciała odpowiada:

<i>Masa ciała</i>	<i>ml</i>	<i>Dawka fenytoiny</i>
8 kg	1	46 mg
15 kg	2	92 mg
23 kg	3	138 mg
31 kg	4	184 mg
38 kg	5	230 mg
46 kg	6	276 mg

Czas trwania terapii

Czas trwania terapii zależy od choroby podstawowej i jej przebiegu. Jest on nieograniczony, pod warunkiem, że produkt leczniczy jest dobrze tolerowany.

Zmiana preparatów

Z uwagi na względnie mały zakres stężeń terapeutycznych fenytoiny w osoczu krwi oraz odmienną dostępność biologiczną różnych produktów leczniczych, gdy zmienia się stosowany produkt na inny produkt zawierający fenytoinę należy ściśle kontrolować jej stężenie w osoczu krwi. Uzyskania stanu równowagi (stałego stężenia w osoczu) można spodziewać się po stosowaniu stałej dawki leku przez okres 5 do 14 dni.

Po zmianie preparatu na postać doustną, leczenie należy monitorować co miesiąc w ciągu pierwszych trzech miesięcy, a następnie co sześć miesięcy. Należy monitorować stężenie fenytoiny w osoczu, morfologię, enzymy wątrobowe (GOT, GPT, GGT), fosfatazę zasadową oraz, dodatkowo u dzieci, czynność tarczycy.

Z tego powodu dawkę produktu należy (o ile to możliwe) zmniejszać powoli, a nowe przeciwdrgawkowe produkty lecznicze należy wprowadzać zaczynając od małej dawki, stopniowo zwiększanej. W razie nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego Phenytoin Hikma może dojść do nasilenia częstości napadów padaczkowych lub stanu padaczkowego.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek/wątroby:

Brak jest odniesień do korekty dawki w tej grupie pacjentów, należy jednak zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami nerek i wątroby (patrz punkt 4.4). Niewydolność nerek i wątroby wymaga uważnego monitorowania.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):

Jak u osób dorosłych. U osób w podeszłym wieku powikłania mogą występować częściej.

Noworodki:

Wykazano, że wchłanianie fenytoiny po podaniu doustnym jest niepewne. Produkt leczniczy Phenytoin Hikma należy wstrzykiwać powoli dożylnie z szybkością 1–3 mg/kg/min w dawce 15–20 mg/kg. Zazwyczaj pozwala to uzyskać stężenia fenytoiny w surowicy w ogólnie akceptowanym zakresie stężeń terapeutycznych wynoszącym 10–20 mg/l.

Niemowlęta i dzieci:

Jak u osób dorosłych. Metabolizm fenytoiny u dzieci jest często szybszy niż u dorosłych. Należy to wziąć pod uwagę przy ustalaniu schematu dawkowania. W takich przypadkach monitorowanie stężeń w surowicy jest więc szczególnie korzystne.

Sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Po podaniu domięśniowym wchłanianie jest opóźnione i zmienne. Produkt leczniczy Phenytoin Hikma należy

wstrzykiwać powoli bezpośrednio do dużej żyły przez igłę o dużej średnicy lub cewnik dożylny. Należy unikać wstrzykiwań podskórnych lub okołonaczyniowych lub dotętnicznych, ponieważ roztwór fenytoiny do wstrzykiwań ma odczyn zasadowy i może powodować martwicę tkanek. Roztworu do wstrzykiwań nie wolno mieszać z innymi roztworami, ponieważ może dojść do krystalizacji fenytoiny.

Przed użyciem ampułki należy sprawdzić pod kątem występowania osadów i przebarwień. Produktu nie należy używać w razie wytworzenia się w roztworze w ampułce osadu lub zmętnienia. Produkt leczniczy Phenytoin Hikma nadaje się do użycia, dopóki nie występują w nim zmętnienie ani osad. Osad może się tworzyć w razie przechowywania produktu w lodówce lub zamrażarce. Ten osad ulega rozpuszczeniu, jeżeli produkt pozostawi się na pewien czas w temperaturze pokojowej. Produkt nadaje się wówczas do użycia. Należy podawać wyłącznie przezroczysty roztwór. Nieznaczne żółte przebarwienie nie ma wpływu na skuteczność działania tego roztworu.

Do jednorazowego użytku.

Po otwarciu ampułki produkt leczniczy Phenytoin Hikma powinien być użyty natychmiast.

Ze względu na ryzyko miejscowego działania toksycznego, dożylną fenytoinę należy podawać bezpośrednio do dużej żyły obwodowej lub centralnej przez cewnik o dużej średnicy. Przed podaniem produktu należy sprawdzić drożność cewnika dożylnego, przepłukując go jałowym roztworem soli fizjologicznej. Następnie po każdym wstrzyknięciu podawanej pozajelitowo fenytoiny należy przepłukać ten sam cewnik jałowym roztworem soli fizjologicznej, aby uniknąć miejscowego podrażnienia żyły spowodowanego zasadowym odczynem roztworu (patrz 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Miejscowe działanie toksyczne (w tym Purple Glove Syndrome)).

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Phenytoin Hikma nie należy podawać:

- jeśli u pacjenta występuje alergia na fenytoinę, inne hydantoiny lub którykolwiek ze składników preparatu
- jeśli u pacjenta już występuje poważne uszkodzenie krwinek lub szpiku kostnego,
- w przypadku bloku przedsionkowo-komorowego II. i III. stopnia lub zespołu Stokesa-Adamsa, ze względu na wpływ na automatyzm komór
- jeśli u pacjenta występuje zespół chorego węzła zatokowego, bradykardia zatokowa, blok zatokowo-przedsionkowy
- w ciągu pierwszych trzech miesięcy po zawale mięśnia sercowego oraz w przypadku zaburzenia pojemności minutowej serca (frakcja wyrzutowa lewej komory < 35 %)
- podskórnie lub dotętniczo ze względu na wysokie pH produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku pacjentów leczonych środkami przeciwpadaczkowymi w kilku wskazaniach, zgłaszano pojawianie się myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza zrandomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo, oceniających leki przeciwdrgawkowe również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka związanego z fenytoiną.

Z tego powodu pacjentów należy monitorować pod kątem występowania myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć stosowne leczenie. Pacjentom (i ich opiekunom) należy doradzić zgłaszanie się do lekarza w razie wystąpienia objawów myśli lub zachowań samobójczych.

Produktu Phenytoin Hikma nie należy stosować w przypadku:

- niewydolności serca,
- ciężkiego upośledzenia czynności płuc,
- ciężkiego niedociśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie krwi poniżej 90 mmHg),

- bloku przedsionkowo-komorowego stopnia I,
- migotania i trzepotania przedsionków.

U pacjentów z cukrzycą może dojść do pogorszenia hiperglikemii.

- Przy stosowaniu produktu leczniczego Phenytoin Hikma zgłaszano występowanie zagrażających życiu reakcji skórnych: zespołu Stevens-Johnsona (SJS) oraz toksycznej nekrolizy naskórka (TEN).
- Pacjentom należy udzielić porady zależnie od objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz uważnie monitorować ich pod kątem reakcji skórnych. Największe ryzyko pojawienia się SJS lub TEN występuje w pierwszych tygodniach leczenia. (Adaptacja do danego leku, jeśli takie dane są dostępne)
- W razie wystąpienia objawów SJS lub TEN (tzn. postępującej wysypki skórnej często z pęcherzami lub zmianami dotyczącymi błony śluzowej), należy przerwać leczenie produktem leczniczym Phenytoin Hikma.
- Najlepsze wyniki postępowania w SJS i TEN uzyskuje się przy wczesnym rozpoznaniu i natychmiastowym przerwaniu stosowania każdego podejrzanego leku. Wczesne zaprzestanie podawania leku wiąże się z lepszym rokowaniem.
- Jeśli u pacjenta podczas stosowania produktu leczniczego Phenytoin Hikma wystąpił SJS lub TEN, nie wolno już nigdy u tego pacjenta ponownie rozpoczynać leczenia produktem Phenytoin Hikma.

Miejscowe działanie toksyczne (w tym Purple Glove Syndrome)

Podrażnienie tkanek miękkich i stan zapalny występowały w miejscu wstrzyknięcia przy wynacznieniu fenytoiny podawanej dożylnie oraz bez wynacznienia.

Obrzęk, przebarwienie i ból umiejscowione dystalnie do miejsca wstrzyknięcia (ang. Purple Glove Syndrome) zgłaszano po wstrzyknięciu fenytoiny do żył obwodowych. Podrażnienie tkanek miękkich może wahać się od niewielkiej tkliwości do rozległej martwicy.

Obecność allelu HLA-B*1502 może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona (SJS) podczas leczenia fenytoiną u osób pochodzenia tajskiego i chińskiego. Jeśli u tych pacjentów stwierdzono występowanie allelu HLA-B*1502, stosowanie fenytoiny należy rozważyć tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

W populacji pochodzenia kaukaskiego i japońskiego częstość występowania allelu HLA-B*1502 jest niezwykle niska i dlatego w chwili obecnej nie ma możliwości formułowania wniosków dotyczących ryzyka. Nie ma obecnie odpowiednich informacji dotyczących związku z ryzykiem w innych grupach etnicznych.

Ważne informacje dotyczące leczenia

U pacjentów z genetycznie uwarunkowanym obniżeniem hydroksylacji objawy przedawkowania mogą pojawić się nawet po podaniu umiarkowanych dawek leku. Należy wówczas obniżyć dawkę leku i sprawdzić stężenie fenytoiny w osoczu.

Po zmianie podawanego preparatu na postać doustną, należy co miesiąc monitorować stężenie leku przez pierwsze trzy miesiące, a następnie co pół roku. Należy monitorować stężenie fenytoiny w osoczu, morfologię krwi, stężenie enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, GGT), fosfatazy zasadowej, a u dzieci dodatkowo czynność tarczycy (patrz punkt 4.2).

Wynik morfologii wskazujący na umiarkowaną, stabilną leukopenię lub izolowany wzrost GGT nie wymaga zazwyczaj zaprzestania leczenia.

Podawanie leku pacjentom ze schorzeniami nerek lub wątroby

U pacjentów z chorobami nerek lub wątroby fenytoiną należy stosować ze szczególną ostrożnością. Należy prowadzić systematyczną obserwację kontrolną pacjenta.

Fenytoinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z hipoproteinemią, gdyż obniżenie wiązania się leku z białkami osocza może prowadzić do wzrostu frakcji wolnej fenytoiny (bez wzrostu stężenia całkowitego fenytoiny w surowicy). Wzrost frakcji wolnej fenytoiny może zwiększać ryzyko zaburzeń układu nerwowego.

W razie nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego Phenytoin Hikma może dojść do nasilenia częstości napadów padaczkowych lub stanu padaczkowego.

Produkt Phenytoin Hikma zawiera poniżej 1 mmol sodu (23 mg) na ampulkę tzn. jest zasadniczo „pozbawiony sodu”.

Lek Phenytoin Hikma zawiera glikol propylenowy, który może spowodować występowanie objawów podobnych do występujących po spożyciu alkoholu.

Ten produkt leczniczy zawiera 10% obj. etanolu (alkoholu), tzn. do 394 mg na dawkę, co odpowiada 10 ml piwa, 4,17 ml wina na dawkę.

Może to być szkodliwe dla osób cierpiących na alkoholizm.

Należy to brać pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz grup pacjentów wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych może podwyższać lub obniżać stężenie fenytoiny w surowicy, a fenytoina może wpływać na stężenie w osoczu innych produktów leczniczych. W przypadku podejrzenia interakcji, uzasadnione jest oznaczenie stężenia fenytoiny w surowicy. Najczęściej występujące interakcje to:

Substancje, które mogą zwiększać stężenia fenytoiny:

alkohol spożywany w dużych ilościach, doustne leki przeciwzakrzepowe (np. dikumarol), benzodiazepiny (np. chlorodiazepoksyd, diazepam, trazodon), środki znieczulające (np. halotan), leki przeciwdrgawkowe (np. sultiam, kwas walproinowy, etosuksymid, mesuksymid, felbamat, okskarbazepina, octan eslikarbazepiny), niesteroidowe leki przeciwreumatyczne (np. salicylan, azapropazon, fenylobutazon), antybiotyki (np. chloramfenikol, erytromycyna, izoniazyd, sulfonamid), leki przeciwgrzybicze (np. amfoterycyna B, flukonazol, ketokonazol, mykonazol, itraconazol), antagoniści wapnia (amiodaron, diltiazem, nifedypina), hormony (np. estrogen), disulfiram, metylfenidat, omeprazol, tyklopidyna, wiloksazyn, cymetydyna, ranitydyna, cykloseryna, PAS, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, fluoksetyna, tolbutamid.

Topiramamat może zwiększać stężenie fenytoiny w osoczu u pojedynczych pacjentów.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenia fenytoiny:

antybiotyki (np. cyprofloksacyna, ryfampicyna); leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, wiggabatryna, fenobarbital, prymidon), rezerpina, sukralfat, diazoksyd, teofilina, długotrwałe nadużywanie alkoholu, nelfinawir (doustne jednoczesne stosowanie może prowadzić do zmniejszenia stężenia fenytoiny; z tego powodu w razie jednoczesnego stosowania należy monitorować stężenia fenytoiny w osoczu).

Substancje, które mogą zwiększać lub zmniejszać stężenia fenytoiny:

leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy, fenobarbital), chlorodiazepoksyd, diazepam.

Dodatkowe podawanie kwasu walproinowego lub zwiększenie dawki kwasu walproinowego może zwiększyć ilość wolnej fenytoiny (stężenie części niezwiązanej z białkami) bez zwiększania ogólnego stężenia fenytoiny w surowicy. Może to zwiększyć ryzyko działań niepożądanych, szczególnie uszkodzenia mózgu (patrz punkt 4.8).

Fenytoina może wpływać na stężenie substancji czynnej lub działanie następujących produktów leczniczych:

klozapiny, kortykosteroidów, przyjmowanych doustnie antykoagulantów (np. dikumarol), doksycykliny, prazykwantelu, ryfampicyny, tetracykliny, pochodnych azolu (np. itrakonazolu), leków przeciwdrgawkowych (np. lamotryginy, karbamazepiny, kwasu walproinowego, felbamatu), doustnych środków antykoncepcyjnych (działanie antykoncepcyjne może być niepewne), estrogeny, alkuronium, pankuronium, wekuronium, cyklosporyny, diazoksydu, furosemidu, paroksetyny, sertraliny, teofiliny, digitoksyny, nikardypiny, nimodypiny, chinidyny, werapamilu, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, metadonu, chloropropamidu, gliburydu, tolbutamidu, witaminy D, tenipozydu.

Fenytoina może odpowiednio zmniejszać stężenie topiramatu, zonisamidu i tiagabiny w osoczu oraz stężenie w osoczu aktywnego metabolitu okskarbazepiny (tzn. MHD) i octanu eslikarbazepiny (tzn. eslikarbazepiny).

Pacjentom przyjmującym leki przeciwzakrzepowe zaleca się systematyczne badania czasu krzepnięcia (wskaźnika INR). Może nasilić się toksyczność metotreksatu. Działanie fenytoiny można zmniejszyć poprzez jednoczesne przyjmowanie kwasu foliowego.

Fenytoina (hydantoina) może zwiększać potencjalne działanie hepatotoksyczne paracetamolu i zmniejszać jego działanie farmakologiczne. Mechanizm ten może być związany z indukcją metabolizmu paracetamolu i zwiększeniem stężenia jest hepatotoksycznych metabolitów. Ta interakcja stanowi największe zagrożenie w przypadkach przedawkowania paracetamolu.

Przy stosowaniu fenytoiny nie należy stosować preparatów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia w osoczu i osłabienia działania klinicznego fenytoiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwdrgawkowymi ogólnie:

- Kobiety mogące zajść w ciążę lub w wieku rozrodczym powinny otrzymać specjalistyczną poradę.
- W przypadku kobiet planujących zajście w ciążę, należy przeanalizować konieczność leczenia środkiem przeciwpadaczkowym.
- U potomstwa matek leczonych środkiem przeciwdrgawkowym, ryzyko powstania wad wrodzonych wzrasta 2-3-krotnie. Najczęściej obserwuje się rozszczep wargi, wady układu sercowo-naczyniowego oraz wady cewy nerwowej.
- Leczenie wieloma lekami przeciwdrgawkowymi może być związane z podwyższonym ryzykiem powstania wad rozwojowych w porównaniu z monoterapią, dlatego zawsze gdy jest to możliwe zaleca się stosowanie monoterapii.
- Nie należy gwałtownie odstawiać leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do napadów przełomowych, które mogą mieć poważne konsekwencje zarówno dla matki, jak i dziecka.

Ryzyko związane z fenytoiną:

- Zaburzeniem typowym dla fenytoiny jest niedorozwój paznokci lub całego paliczka paznokciowego.
- Po monoterapii fenytoiną często obserwowano zniekształcenie twarzoczaszki (niedorozwój środkowej części twarzy), zaburzenia serca, małopłowie, opóźnienie wzrostu i ograniczenie zdolności poznawczych.
- U dzieci z prenatalną ekspozycją na fenytoinę opisano 12 przypadków guzów neuroektodermalnych. U sześciorga spośród tych dzieci wystąpiły nerwiaki. Nawet jeśli liczba przypadków jest zbyt mała, aby wykazać związek przyczynowo-skutkowy, nie można wykluczyć ryzyka kancerogenezy przezłożyskowej.
- U noworodków z prenatalną ekspozycją na fenytoinę, należy spodziewać się obniżenia czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K w ciągu pierwszych 24 godzin życia. U noworodków opisywano występowanie krwotoków.

Ze względu na powyższe dane, należy uwzględnić następujące okoliczności:

- Kobiety mogące zajść w ciążę lub w wieku rozrodczym powinny być poinformowane przez specjalistę o konieczności zaplanowania i monitorowania ciąży oraz o 2-3 krotnie wyższym ryzyku powstania wad rozwojowych w przypadku leczenia środkami przeciwdrgawkowymi. Należy mieć świadomość, że skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może być obniżona (patrz punkt 4.5).
- U kobiet w ciąży lub planujących zajście w ciążę należy ponownie ocenić konieczność stosowania leczenia środkami przeciwdrgawkowymi. Fenytoinę można stosować podczas ciąży wyłącznie po dokonaniu dokładnej analizy ryzyka względem korzyści.
- Jeśli to możliwe, kobietom w okresie ciąży fenytoinę należy przepisywać w monoterapii.
- Podczas ciąży nie należy gwałtownie odstawiać leków przeciwdrgawkowych, gdyż może to prowadzić do napadów przełomowych, co może być szkodliwe zarówno dla matki, jak i dla nienarodzonego dziecka.
- Podczas organogenezy, w szczególności pomiędzy 20. a 40. dniem ciąży, należy stosować najniższe dawki wystarczające do kontroli napadów, ponieważ częstość występowania wad rozwojowych jest wyraźnie zależna od dawki. Podczas ciąży stężenie fenytoiny w osoczu zmniejsza się, a po porodzie wzrasta do wartości sprzed ciąży. Dlatego zaleca się systematyczne badania stężenia fenytoiny w osoczu w trakcie ciąży i po porodzie.
- W celu zapobiegania powikłaniom krwotocznym u noworodków, w ciągu ostatnich kilku miesięcy ciąży matkom, a następnie także noworodkom, należy profilaktycznie podawać witaminę K.
- Zaleca się profilaktyczne podawanie kwasu foliowego.
- Kobietom w ciąży należy zaproponować wykonanie badania ultrasonograficznego w wysokiej rozdzielczości.

Karmienie piersią:

Nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania fenytoiny, ponieważ niewielkie ilości substancji czynnej przenikają do mleka matki. Stężenie fenytoiny w mleku matki wynosi około jednej trzeciej stężenia w osoczu matki. Niemniej jednak, jeśli matka zechce karmić dziecko piersią, noworodka należy monitorować w kierunku obniżonego przyrostu masy ciała lub zwiększonej senności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Phenytoin Hikma wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Po rozpoczęciu leczenia fenytoiną w dużych dawkach i (lub) w połączeniu z produktami leczniczymi oddziałującymi na ośrodkowy układ nerwowy, zdolność reakcji może być zmieniona w takim stopniu, że niezależnie od wpływu schorzenia podstawowego, które się leczy, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn jest upośledzona. Ma to szczególne znaczenie w przypadku przyjmowania fenytoiny łącznie z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Ocenę działań niepożądanych oparto na następujących danych dotyczących częstości ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko – mogą występować zmiany morfologii krwi (np. leukopenia). W razie ich wystąpienia zaleca się zaprzestanie podawania fenytoiny. Objawy te mogą również stopniowo ustąpić, jeżeli dawka zostanie zmniejszona.

Z tego powodu przy długotrwałym przyjmowaniu fenytoiny należy regularnie (co kilka tygodni) sprawdzać morfologię. Wynik morfologii wskazujący na umiarkowaną, stabilną leukopenię lub izolowany wzrost GGT nie wymaga zazwyczaj zaprzestania leczenia; zgłaszano również występowanie obrzęku węzłów chłonnych, upośledzenie czynności narządów hematopoetycznych oraz zaburzenia szpiku kostnego. Opisywano również niedokrwistość megaloblastyczną, zazwyczaj spowodowaną niedoborem kwasu foliowego. Istnieją w literaturze dowody na wywoływanie ataków porfirii przez fenytoinę.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko – zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych oraz anafilaksji. W rzadkich przypadkach mogą one być śmiertelne (zespół ten może obejmować m.in. objawy takie jak artralgie, eozynofilię, gorączkę, zaburzenia czynności wątroby, limfadenopatię lub wysypkę);

Bardzo rzadko - toczень rumieniowaty układowy, guzkowe zapalenie okołotętnicze oraz nieprawidłowości dotyczące immunoglobulin.

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko – badania laboratoryjne należy wykonywać co sześć miesięcy, szczególnie u dzieci, ze względu na możliwość upośledzenia czynności tarczycy.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często – oczopląs, zaburzenia koordynacji ruchów (ataksja), parestezje, uczucie splątania, zawroty głowy pochodzenia mózgowego lub błędnikowego, bezsenność, ból głowy, narastająca drażliwość, drżenia o wysokiej częstotliwości w spoczynku, opuszkowe zaburzenia mowy, wyczerpanie, zaburzenia zapamiętywania i zaburzenia sprawności intelektualnej;

Często – u pacjentów leczonych przez dłuższy czas zgłaszano ospałość i uspokojenie, zaburzenia percepcji i przymglenie świadomości lub nawet śpiączkę;

Niezbyt często – podczas długotrwałego leczenia może wystąpić polineuropatia. Istnieją dane, że podczas długotrwałego leczenia, przy stężeniach w osoczu powyżej 25 µg/ml i klinicznych objawach zatrucia – nawet w przypadku podawania zalecanych standardowo dawek – może wystąpić nieodwracalna atrofia mózdzku.

Rzadko – dyskinezyja, płasawica, dystonia, drzenie i asteriksje podobne do wywoływanych podawaniem fenotiazyny i innych leków neuroleptycznych. U pacjentów otrzymujących długotrwanie fenytoinę zgłaszano występowanie polineuropatii obwodowej, głównie czuciowej, jak również napadów tonicznych.

Zaburzenia oka

Bardzo często – podwójne widzenie (diplopia)

Zaburzenia serca

Niezbyt częste – w przypadku pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu fenytoiną zgłaszano ciężkie uogólnione zmiany w zapisie EKG.

Rzadko – przypadki asystolii spowodowanej zahamowaniem węzła zatokowego, blokady przewodnictwa i zahamowania rytmu komorowego zastępczego u pacjentów z całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym, zwłaszcza podczas dożylnego podawania fenytoiny. Możliwe jest występowanie działania proarytmicznego w postaci zmian lub nasilenia zaburzeń rytmu serca, które mogą prowadzić do ciężkiego upośledzenia czynności serca lub nawet zatrzymania krążenia. Możliwe jest wystąpienie obniżonego ciśnienia krwi, nasilenia istniejącej niewydolności serca i niewydolności oddechowej, szczególnie w przypadku podawania dożylnego. W pojedynczych przypadkach pojawiało się migotanie przedsionków. Migotanie i trzepotanie przedsionków nie ustępują po podaniu fenytoiny. Możliwe jest jednak przyspieszenie rytmu komorowego ze względu na skrócenie czasu refrakcji węzła przedsionkowo-komorowego;

Zaburzenia żołądka i jelit

Często – przy zbyt szybkim dożylnym podawaniu leku mogą wystąpić przejściowe objawy, takie jak zawroty głowy, wymioty i suchość w ustach, które na ogół ustępują w ciągu 60 minut, o ile pacjent nie otrzymał wcześniej leku zawierającego fenytoinę. W przypadku pacjentów leczonych przez dłuższy czas zgłaszano również utratę apetytu, nudności, wymioty, utratę masy ciała, zaparcie.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko – w razie wystąpienia zaburzeń czynności wątroby z możliwym zajęciem innych narządów zaleca się przerwanie leczenia fenytoiną. Objawy te mogą również stopniowo ustąpić, jeżeli dawka zostanie zmniejszona. Z tego powodu przy długotrwałym przyjmowaniu fenytoiny należy regularnie (co kilka tygodni) sprawdzać aktywność enzymów wątrobowych;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często – wysypka odropodobna;

Rzadko – wysypki alergiczne (wyprysk); ciężkie reakcje alergiczne, np. zapalenie skóry ze złuszcującym zapaleniem skóry;

Bardzo rzadko – zgłaszano występowanie nadmiernego wzrostu tkanki dziąseł (przerostu dziąseł), zmian skórnych, np. nadmiernej pigmentacji (ostuda) i porostu włosów (nadmierne owłosienie); Zgłaszano również występowanie przykurczu Dupuytrena oraz zespołu Stevens-Johnsona i zespołu Lyella.

Zgłaszano występowanie ciężkich skórnych reakcji niepożądanych: zespołu Stevens-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka (patrz punkt 4.4).

Nieznana – obrzęk, przebarwienie i ból z pojawiającymi się pęcherzami umiejscowione dystalnie do miejsca wstrzyknięcia (ang. Purple Glove Syndrome).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko – u pacjentów podatnych lub pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia (zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej) może wystąpić osteomalacja. Pacjenci z tą chorobą na ogół dobrze reagują na podawanie witaminy D. Z tego powodu należy regularnie sprawdzać stężenie fosfatazy zasadowej.

Bardzo rzadko – osłabienie mięśni (zespół miasteniczny), który ustępuje po zaprzestaniu przyjmowania fenytoiny.

Zgłaszano przypadki zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozy i złamań u pacjentów otrzymujących długotrwanie produkt leczniczy Phenytoin Hikma. Nie jest znany mechanizm wpływu produktu leczniczego Phenytoin Hikma na metabolizm kości.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko – gorączka (wraz z wysypką). Zgłaszano występowanie miejscowego podrażnienia, stanu zapalnego i tkliwości. Zgłaszano występowanie martwicy i złuszczenia po wstrzyknięciu podskórnym lub okołonaczyniowym, które nie są zalecanymi drogami podawania leku. Podrażnienie tkanek miękkich i stan zapalny występowały w miejscu wstrzyknięcia przy wynacznieniu fenytoiny podawanej dożylnie oraz bez wynacznienia.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania mogą wystąpić u osób z różnymi stężeniami fenytoiny w osoczu. Wczesne objawy obejmują oczopląs, ataksję mózdkową i dyzartrię. Dodatkowe objawy mogą obejmować: drżenie, hiperrefleksję, senność, wyczerpanie, ospałość, bełkotliwą mowę, diplopię, zawroty głowy, nudności, wymioty. Pacjent może zapaść w śpiączkę, odruchy źreniczne mogą zaniknąć, a ciśnienie tętnicze może spaść. Zgon spowodowany jest np. ośrodkową depresją oddechu lub niewydolnością krążenia. Szacuje się, że przeciętna dawka śmiertelna (przy podaniu jednorazowym) wynosi 2–5 g fenytoiny u dorosłych. Nie jest znana dawka śmiertelna w przypadku dzieci i młodzieży. Przedawkowanie może prowadzić do nieodwracalnych degeneracyjnych zmian w mózdku.

Leczenie zatrucia

Leczenie wstępne musi obejmować płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego i monitorowanie pacjenta na oddziale intensywnej terapii. Hemodializa, wymuszona diureza i dializa otrzewnowa są

mniej skuteczne. Brak jest odpowiednich doświadczeń dotyczących skuteczności hemoperfuzji z węglem aktywnym, całkowitej wymiany osocza i przetaczania krwi. Z tego powodu należy prowadzić intensywne leczenie internistyczne bez szczególnych procedur detoksykacji, ale należy sprawdzać stężenia fenytoiny w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, pochodne hydantoiny
Kod ATC: N03AB02

Fenytoina należy do grupy hydantoin o silnym działaniu przeciwpadaczkowym. Poprzez hiperpolaryzację stabilizuje błony nerwów ośrodkowych i obwodowych, tym samym hamując rozszerzanie się potencjału drgawkowego w korze mózgowej. Zwiększenie się liczby impulsów hamujących w mózdzku przyczynia się do działania przeciwdrgawkowego.

W przeciwieństwie do leków znieczulających miejscowo, fenytoina nie ma wpływu na przewodnictwo we włóknach nerwowych. Zmianie nie ulegają także próg bodźca i zwykły tor pobudzenia. Jednakże fenytoina stabilizuje błonę neuronu pod względem działania na bodźce powtarzalne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, fenytoina jest wchłaniana głównie z jelita cienkiego. Fenytoina wiąże się głównie z albuminą surowicy krwi (83% do 94%). Wiązanie się leku z białkami jest obniżone u noworodków. Po podaniu pojedynczej dawki, maksymalne stężenie w osoczu na ogół uzyskuje się po 4 do 6 godzinach (zakres 3 do 12 godzin). Biodostępność leku podlega sporym wahaniom między- i wewnątrzsobniczym. Ponieważ fenytoina podlega kinetyce wysycenia, okres półtrwania zależy od stężenia w osoczu. Okres półtrwania w osoczu wynosi od 20 do 60 godzin; jest zwykle krótszy u dzieci; wydłużenia okresu półtrwania można się spodziewać u wcześniaków i noworodków oraz przy dawkach toksycznych. Zakres terapeutyczny stężenia fenytoiny w osoczu wynosi na ogół od 10 do 20 µg/ml; stężenia fenytoiny powyżej 25 µg/ml mogą być toksyczne.

Fenytoina przenika przez łożysko i osiąga stężenia w osoczu płodu zbliżone do stężeń u matki. Fenytoina kumuluje się w wątrobie płodu.

95% fenytoiny ulega biotransformacji. Głównym metabolitem jest glukuronid p-hydroksy-di-fenylohydantoiny, który jest obecny w krążeniu wątrobowo-jelitowym.

Biotransformacja fenytoiny w wątrobie odbywa się poprzez metabolizm oksydacyjny. Główną ścieżkę rozpadu stanowi 4-hydroksylacja, której podlega 80% metabolizowanych produktów. CYP2C9 jest decydującym czynnikiem metabolizmu fenytoiny (90% wewnętrznego klirensu netto), podczas gdy udział CYP2C19 w tym procesie jest tylko minimalny (10 % wewnętrznego klirensu netto). Jednakże niewielki wpływ CYP2C19 na metabolizm fenytoiny może nieznacznie zwiększać się przy wyższych stężeniach fenytoiny.

Ponieważ fenytoina ulega hydroksylacji w wątrobie przez układ cytochromowy, który wysycza się przy wysokich stężeniach leku w osoczu, dodatkowe dawki fenytoiny mogą zwiększać okres półtrwania i powodować bardzo znaczące wzrosty stężeń, jeśli znajdują się one w górnym zakresie lub powyżej górnego zakresu terapeutycznego. Poziom stanu stabilnego może wzrosnąć nieproporcjonalnie z następczym zatruciem wskutek zwiększenia się dawkowania o 10% lub więcej.

Wykazano, że inhibitory CYP2C9, takie jak fenylbutazon i sulfafenazol, zakłócają klirens wątrobowy fenytoiny. Zjawisko to zaobserwowano również u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP2C19 np. tyklopidynę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku ekspozycji przekraczającej 3-4 krotnie maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej (patrz także punkt 4.8 i 4.9).

Oprócz kilku obserwacji, świadczących o działaniu mutagennym, istnieją dane świadczące, że fenytoina indukuje mutacje chromosomalne. Nie było możliwości dokonania dalszych analiz wyników badań z powodu ich złej jakości. Podczas długotrwałych badań na myszach zaobserwowano złośliwe i łagodne zmiany rozrostowe układu chłonnego. Znaczenie zaobserwowanych zmian dla ludzi nie jest jasne.

Fenytoina ma działanie teratogenne na różne gatunki, w tym ludzi (patrz także punkt 4.6).

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

glikol propylenowy,
etanol (96%),
sodu wodorotlenek (do korekty pH)
woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Phenytoin Hikma nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, gdyż kwas fenytoinowy wytrąca się.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszorazowym otwarciu opakowania: produkt leczniczy Phenytoin Hikma należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste, odłamywalne ampułki wykonane ze szkła typu I.

Wielkości opakowań: 5 ampulek lub (10x5) ampulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem ampułki należy sprawdzić pod kątem występowania osadów i przebarwień.

Produktu nie należy używać w razie wytworzenia się w roztworze w ampułce osadu lub zmętnienia. Produkt leczniczy Phenytoin Hikma nadaje się do użycia, dopóki nie występują w nim zmętnienie ani osad. Osad może się tworzyć w razie przechowywania produktu w lodówce lub zamrażarce. Ten osad ulega rozpuszczeniu, jeżeli produkt pozostawi się na pewien czas w temperaturze pokojowej. Produkt nadaje się wówczas do użycia.

Należy podawać wyłącznie przezroczysty roztwór. Nieznaczne żółte przebarwienie nie ma wpływu na skuteczność działania tego roztworu.

Do jednorazowego użytku. Wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6 n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalia
Tel.: ++351-21 960 84 10
Faks: ++351-21 961 51 02

8. NUMER (Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO