

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PHENYTOINUM WZF, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 100 mg fenytoiny (*Phenytoinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy białej, okrągłe, obustronnie płaskie, ze ściętym obrzeżem i jednostronnie wygrawerowaną literą H.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Padaczka (napady uogólnione, napady częściowe złożone).
- Zapobieganie napadom padaczkowym po operacjach neurochirurgicznych i urazach głowy.
- Nerwoból nerwu trójdzielnego – tylko w przypadku, gdy karbamazepina okazała się nieskuteczna lub w przypadku nadwrażliwości (nietolerancji) na karbamazepinę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie powinno być ustalane przez lekarza, indywidualnie dla każdego pacjenta. Leczenie fenytoiną należy rozpocząć od małej dawki, a następnie dawkę stopniowo zwiększać do osiągnięcia poprawy stanu zdrowia pacjenta lub do momentu wystąpienia działania toksycznego. W niektórych przypadkach może zająć potrzeba monitorowania stężenia fenytoiny w surowicy, szczególnie po zmianie dawki lub w razie podejrzenia wystąpienia interakcji lekowych. Zazwyczaj osiągnięcie stężenia od 10 do 20 mg/l (40 do 80 mikromoli/l) zapewnia skuteczność leczenia, aczkolwiek w niektórych przypadkach drgawek kloniczno-tonicznych skuteczność występuje przy mniejszych stężeniach fenytoiny w surowicy.

Do osiągnięcia stanu stacjonarnego stężenia w surowicy zazwyczaj wystarcza od 7 do 10 dni. Dlatego też nie należy dokonywać zmian w dawkowaniu wcześniej niż po upływie 7-10 dni.

Dorośli

Przez pierwsze 7 dni 300 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych. Co 7-10 dni dawkę można zwiększać lub zmniejszać, dochodząc do dawki podtrzymującej od 300 mg do 400 mg na dobę.

Niektórzy pacjenci mogą wymagać nawet 600 mg na dobę.

W nerwobólu nerwu trójdzielnego – zazwyczaj od 400 mg do 500 mg na dobę.

Dzieci

Od 3 do 8 mg/kg masy ciała w dawkach podzielonych, dawka całkowita nie powinna być większa niż 300 mg na dobę. Jeśli nie da się rozdzielić dawek na równe części, większą dawkę należy podać przed snem.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki fenytoiny należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę ogólne zasady dotyczące ustalania dawkowania fenytoiny wymienione powyżej. Pacjenci w podeszłym wieku zazwyczaj wymagają stosowania mniejszych dawek produktu. Należy ponadto wziąć pod uwagę, że pacjenci w podeszłym wieku zazwyczaj stosują wiele innych leków i mogą u nich wystąpić interakcje.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne pochodne hydantoiny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania produktu pacjent nie powinien pić alkoholu, gdyż może dojść do wahań stężenia fenytoiny we krwi (początkowo zwiększenia, a przy przewlekłym nadużywaniu alkoholu – zmniejszenia stężenia).

Należy zachować ostrożność w przypadku chorych na cukrzycę, ponieważ fenytoina może wpływać na metabolizm glukozy i hamować wydzielanie insuliny, powodując zwiększenie stężenia glukozy we krwi.

Odnotowywano hiperglikemię w przypadkach toksycznego stężenia fenytoiny. Nie należy stosować fenytoiny w drgawkach spowodowanych hipoglikemią lub innymi zaburzeniami metabolizmu.

Zachowanie ostrożności jest również konieczne w przypadku osób z zaburzeniami czynności wątroby, w podeszłym wieku, wyniszczonych.

Stopień wiązania się fenytoiny z białkami osocza jest duży. Fenytoina ulega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie – dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę fenytoiny, aby zapobiec kumulacji i wystąpieniu działania toksycznego.

W przypadku, gdy stopień wiązania z białkami jest zmniejszony, np. w mocznicy, całkowite stężenie fenytoiny w osoczu jest również mniejsze. Jednak jest mało prawdopodobne, aby uległo zmianie stężenie farmakologicznie aktywnej frakcji, niezwiązanej z białkami. Dlatego należy monitorować całkowite stężenie fenytoiny i utrzymywać w granicach od 10 do 20 mg/l (od 40 do 80 mikromoli/l). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w podeszłym wieku lub z chorobami o ciężkim przebiegu mogą wystąpić wczesne objawy toksyczności.

Fenytoina może wywoływać lub pogłębiać napady nieświadomości lub drgawki miokloniczne.

Jeżeli podczas stosowania fenytoiny wystąpi wysypka, należy zaprzestać podawania tego produktu. Nie należy ponownie stosować fenytoiny, jeżeli podejrzewa się toczkę rumieniowatą układową. Jeżeli wysypka jest typu odrowego lub płoniczego, można ponownie zastosować fenytoinę, jednak dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów. Jeżeli wysypka wystąpi po ponownym zastosowaniu fenytoiny, dalsze leczenie produktem jest przeciwwskazane.

Stwierdzono zagrażające życiu reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i toksyczną rozplywną martwicę naskórka (ang. TEN) po zastosowaniu fenytoiny.

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych reakcji oraz kontrolować dokładnie, czy występują u nich reakcje skórne. Najwyższe ryzyko SJS i TEN występuje w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych SJS lub TEN (np. postępującej wysypki skórnej często przebiegającej z pęcherzami lub zmianami dotyczącymi błony śluzowej), należy przerwać stosowanie produktu Phenytoinum WZF.

Najlepsze wyniki w leczeniu SJS i TEN uzyskuje się przy wczesnym rozpoznaniu reakcji skórnych i natychmiastowym odstawieniu każdego leku podejrzanego o powodowanie takich reakcji. Wczesne odstawienie podejrzanego produktu wiąże się z lepszym rokowaniem.

Jeśli u pacjenta wystąpił SJS lub TEN po zastosowaniu Phenytoinum WZF, produktu tego nie wolno już nigdy podawać temu pacjentowi.

Obecność allelu HLA-B*1502 u osób pochodzenia tajskiego i chińskiego (z grupy etnicznej Han) może być związana z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) w trakcie leczenia fenytoiną. Jeśli u tych pacjentów zostanie stwierdzone występowanie allelu HLA-B*1502, stosowanie fenytoiny można rozważać tylko w sytuacji, gdy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

Wśród osób rasy kaukaskiej i Japończyków częstość występowania allelu HLA-B*1502 jest bardzo mała i z tego powodu obecnie nie jest możliwe oszacowanie ryzyka dla tych pacjentów. Nie są też dostępne odpowiednie dane dotyczące innych grup etnicznych.

Kliniczno-kontrolne badania asocjacyjne całego genomu, w których wzięli udział pacjenci z Tajwanu, Japonii, Malesji i Tajlandii, wykazały zwiększone ryzyko ciężkich niepożądanych reakcji skórnych u nosicieli wariantu CYP2C9*3, o zmniejszonej zdolności metabolicznej.

Metabolizm CYP2C9

Fenytoina jest metabolizowana przez CYP2C9, enzym cytochromu P450 (CYP). Pacjenci będący nosicielami wariantów genetycznych CYP2C9*2 lub CYP2C9*3, o zmniejszonej zdolności metabolicznej (umiarkowanie lub słabo metabolizujący substraty CYP2C9), mogą być narażeni na ryzyko zwiększonego stężenia fenytoiny w osoczu, a wskutek tego zwiększonej toksyczności. U pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli CYP2C9*2 lub *3, o zmniejszonej zdolności metabolicznej, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi klinicznej. U pacjentów tych może również zaistnieć konieczność monitorowania stężenia fenytoiny w osoczu.

Fenytoina nie jest skuteczna u pacjentów z napadami typu „*absence*” (*petit mal*). W przypadku, gdy napady toniczno-kloniczne i typu „*absence*” występują jednocześnie, należy zastosować leczenie skojarzone.

Stężenie fenytoiny w osoczu, długotrwale przewyższające stężenie optymalne może wywołać stany splątania, określane jako *delirium*, psychozy lub encefalopatię lub, rzadko, nieodwracalne zaburzenia czynności mózgu. Dlatego jeżeli wystąpią wczesne objawy toksyczności fenytoiny, należy oznaczyć jej stężenie, a w przypadku zwiększonego stężenia, zmniejszyć dawkę leku. Jeżeli pomimo zmniejszenia dawek objawy utrzymują się, należy fenytoinę odstawić.

Podczas stosowania fenytoiny nie zaleca się stosowania produktów zawierających w swoim składzie ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), ponieważ podczas jednoczesnego stosowania takich produktów może zmniejszyć się stężenie w surowicy i skuteczność fenytoiny.

Fenytoina może zaburzać metabolizm witaminy D. W przypadku niedostatecznej suplementacji witaminy D lub ekspozycji na światło słoneczne może wystąpić demineralizacja kości, hipokalcemia lub krzywica.

Ze względu na doniesienia o zaostrzeniu porfirii przez fenytoinę, stosowanie fenytoiny u osób z porfirią jest przeciwwskazane.

Jeśli zachodzi konieczność zmniejszenia dawki produktu, odstawienia lub zamiany na inny lek przeciwpadaczkowy, zmian dawkowania należy dokonywać stopniowo, ponieważ nagłe przerwanie leczenia fenytoiną u pacjentów chorych na padaczkę może wywołać stan padaczkowy. Jednakże w przypadku wystąpienia alergii lub reakcji nadwrażliwości, może być konieczne nagłe odstawienie produktu. W takim przypadku należy zastąpić fenytoinę innym lekiem przeciwpadaczkowym, który nie należy do grupy pochodnych hydantoiny.

Kobiety w wieku rozrodczym

Fenytoina podawana kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Ekspozycja na fenytoinę w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko poważnych wrodzonych wad rozwojowych, jak również innych zaburzeń rozwoju płodu (patrz punkt 4.6).

Produktu Phenytoinum WZF nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że po dokładnym rozważeniu innych odpowiednich metod leczenia zostanie uznane, że korzyści wynikające z leczenia produktem Phenytoinum WZF przewyższają ryzyko.

Przed rozpoczęciem leczenia fenytoiną u kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego.

Kobiety w wieku rozrodczym należy w pełni poinformować o ryzyku dla płodu w przypadku stosowania fenytoiny w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym, które planują zajść w ciążę, należy poinformować o konieczności bezzwłocznego skonsultowania się z lekarzem w celu omówienia zmiany metody leczenia przed zajściem w ciążę i przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby natychmiast skontaktowały się z lekarzem, jeśli podczas leczenia fenytoiną znajdą w ciąży lub będą przypuszczały, że są w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymów produkt Phenytoinum WZF może powodować nieskuteczność terapeutyczną hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W związku z tym kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie innych skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fenytoina wchodzi w interakcje z wieloma lekami. Poniżej podano najczęściej występujące.

Jednoczesne podawanie fenytoiny i walproinianu lub kwasu walproinowego wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hiperamonemii spowodowanej stosowaniem walproinianu/kwasu walproinowego. Pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi należy monitorować pod kątem objawów hiperamonemii.

- Leki mogące zwiększać stężenie fenytoiny w surowicy:
amiodaron, leki przeciwgrzybicze (amfoterycyna B, flukonazol, ketokonazol, mikonazol, itraconazol i inne), chloramfenikol, chlordiazepoksyd, diazepam, dikumarol, leki blokujące kanały wapniowe (diltiazem, nifedypina), disulfiram, fluoksetyna, leki blokujące receptory histaminowe H₂, estrogeny, halotan, izoniazyd, metylofenidat, omeprazol, pochodne fenotiazyny, imidy kwasu bursztynowego, fenylobutazon, salicylany i sulfonamidy, tolbutamid, trazodon, wiloksazyne.
- Leki mogące zmniejszać stężenie fenytoiny w surowicy:
kwas foliowy, rezerpina, ryfampicyne, sukralfat, teofilina, wigabatryna.
Podczas jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca i fenytoiny, stężenie fenytoiny w surowicy zmniejsza się w wyniku indukcji enzymów metabolizujących lek. Nie należy stosować jednocześnie fenytoiny i ziela dziurawca. Efekt indukcji enzymów utrzymuje się przez 2 tygodnie od momentu odstawienia preparatu zawierającego ziele dziurawca. Jeżeli pacjent stosuje preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca należy oznaczyć stężenie leku przeciwpadaczkowego i zaprzestać stosowania ziela dziurawca. Po zaprzestaniu stosowania ziela dziurawca, stężenie fenytoiny może się zwiększyć, wymagana jest modyfikacja dawkowania.
- Leki mogące zwiększać lub zmniejszać stężenie fenytoiny w surowicy:
karbamazepina, fenobarbital, kwas walproinowy, walproinian sodu, leki przeciwnowotworowe, leki zobojętniające, cyprofloksacyna.

Podobnie wpływ fenytoiny na stężenie karbamazepiny, fenobarbitalu, kwasu walproinowego i walproinianu sodu w surowicy jest trudny do przewidzenia. Jednorazowe przyjęcie dużej ilości alkoholu może zwiększyć, natomiast przewlekłe picie alkoholu może zmniejszyć stężenie fenytoiny w surowicy.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych u pacjentów chorych na padaczkę, dlatego w takich przypadkach należy rozważyć konieczność dostosowania dawkowania fenytoiny.

- Fenytoina osłabia działanie: leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwnowotworowych, leków blokujących kanały wapniowe, klozapiny, kortykosteroidów, cyklosporyny, dikumarolu, digitoksyny, doksycykliny, furosemidu, lamotryginy, metadonu, leków zwiotczających, estrogenów, doustnych leków antykoncepcyjnych, paroksetyny, chinidyny, ryfampicyny, teofiliny, witaminy D.
- Fenytoina może zmieniać działanie: warfaryny i innych doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K. Wpływ fenytoiny na warfarynę jest zmienny – dlatego podczas jednoczesnego stosowania tych leków należy oznaczać czas protrombinowy.
- Leki, których stężenie w surowicy i (lub) działanie może być zmniejszane przez fenytoinę: doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny lub czynnika Xa (np. rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban), lakozamid, tikagrelor.

Wpływ fenytoiny na wyniki testów laboratoryjnych

Fenytoina może nieznacznie zmniejszać stężenie całkowitej oraz wolnej tyroksyny w surowicy, prawdopodobnie w wyniku nasilenia obwodowego metabolizmu. Zmiany te nie powodują klinicznych objawów niedoczynności tarczycy i nie wpływają na stężenie TSH w organizmie. Dlatego może ono być oznaczane do diagnozowania niedoczynności tarczycy u pacjentów leczonych fenytoiną. Fenytoina nie wpływa na wychwytywanie i nie zaburza wyników testów stosowanych w diagnozowaniu niedoczynności tarczycy.

Może powodować uzyskiwanie mniejszych niż zwykle wartości w testach w kierunku deksametazonu i metapyronu.

Fenytoina może zwiększać stężenie glukozy, fosfatazy zasadowej, gamma-glutamylotranspeptydazy oraz zmniejszać stężenie w surowicy wapnia i kwasu foliowego. Zaleca się oznaczanie stężenia folianów w surowicy co 6 miesięcy oraz, jeżeli zachodzi konieczność, podawanie preparatów zawierających kwas foliowy. Fenytoina może wpływać na wyniki testów określających przemianę cukru we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W przypadku fenytoiny istnieją metodologiczne problemy w określeniu odpowiednich badań, dotyczących teratogennego działania leku u ludzi. Zarówno czynnik genetyczny, jak i padaczka mogą prowadzić do wystąpienia wad rozwojowych u płodu w większym stopniu niż terapia lekowa. Większość kobiet w ciąży, stosujących leki przeciwdrgawkowe rodzi zdrowe dzieci. Fenytoina przenika przez łożysko u ludzi.

Ekspozycja na fenytoinę w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko wrodzonych wad rozwojowych oraz innych zaburzeń rozwoju płodu. Ekspozycja na fenytoinę u kobiet w ciąży wiąże się z częstością występowania poważnych wad rozwojowych płodu 2-3-krotnie wyższą niż w populacji ogólnej, w której częstość ta wynosi 2-3%. Wady rozwojowe, w tym rozszczepy wargi i (lub) podniebienia, wady serca, wady twarzoczaszki, niedorozwój paznokci i palców oraz zaburzenia wzrostu (w tym małowzrost i niedobór wzrostu w okresie prenatalnym), zgłaszano jako oddzielne lub jako występujące w przebiegu płodowego zespołu hydantoinowego u dzieci urodzonych przez kobiety z padaczką, które stosowały fenytoinę w czasie ciąży. U dzieci urodzonych przez kobiety z padaczką, które podczas ciąży stosowały fenytoinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zgłaszano również zaburzenia neurorozwojowe. Badania dotyczące ryzyka

zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na fenytoinę w okresie ciąży są sprzeczne i w związku z tym nie można go wykluczyć.

U dzieci, których matkom podawano w okresie ciąży fenytoinę, odnotowano pojedyncze przypadki nowotworów złośliwych, w tym nerwiaka zarodkowego współczulnego.

Produktu Phenytoinum WZF nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że po dokładnym rozważeniu innych odpowiednich metod leczenia zostanie uznane, iż korzyści wynikające z leczenia produktem Phenytoinum WZF przewyższają ryzyko. Pacjentka powinna być w pełni poinformowana i rozumieć ryzyko związane ze stosowaniem fenytoiny w czasie ciąży.

Jeśli po przeprowadzeniu dokładnej oceny ryzyka i korzyści zostanie uznane, że żadna inna metoda leczenia nie jest odpowiednia, a leczenie produktem Phenytoinum WZF będzie kontynuowane, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę fenytoiny. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i zaprzestaniem stosowania antykoncepcji zmienić u niej metodę leczenia na inną odpowiednią. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie stosowania fenytoiny, należy ją skierować na badania specjalistyczne w celu przeprowadzenia ponownej oceny terapii fenytoiną i rozważenia innych sposobów leczenia. Należy wziąć pod uwagę, że odstawienie produktu u pacjentek z napadami uogólnionymi padaczki zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia stanu padaczkowego z towarzyszącym niedotlenieniem stanowiącym zagrożenie dla życia.

Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania napadów drgawkowych podczas ciąży, co może być spowodowane zaburzeniem wchłaniania lub metabolizmu fenytoiny. Dlatego zaleca się okresowe oznaczanie stężenia fenytoiny w surowicy, aby dostosować dawkowanie do stanu pacjentki. Po porodzie należy rozważyć powrót do dawkowania zalecanego przed okresem ciąży.

Donoszono o występowaniu zaburzeń krzepnięcia krwi u noworodków, których matki przyjmowały fenytoinę. Skutecznym środkiem zapobiegawczym i leczniczym jest podanie witaminy K₁ kobiecie przed porodem i noworodkowi po urodzeniu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produktu Phenytoinum WZF nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że po dokładnym rozważeniu innych odpowiednich metod leczenia zostanie uznane, iż korzyści wynikające z leczenia produktem Phenytoinum WZF przewyższają ryzyko. Pacjentka powinna być w pełni poinformowana o ryzyku uszkodzenia płodu w przypadku stosowania fenytoiny w okresie ciąży i rozumieć, jak istotne jest planowanie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Phenytoinum WZF u kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testów ciążyowych.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymów produkt Phenytoinum WZF może powodować nieskuteczność terapeutyczną hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

W związku z tym kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie innych skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkt 4.5). Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (na przykład wkładkę domaciczną) lub dwie uzupełniające się, w tym metodę mechaniczną. W każdym przypadku należy ocenić indywidualne okoliczności, a wybór metody antykoncepcji należy przedyskutować z pacjentką.

Karmienie piersią

Fenytoina w niewielkich ilościach przenika do mleka kobiecego, dlatego kobiety przyjmujące fenytoinę nie powinny karmić piersią. Nie zaleca się stosowania fenytoiny w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt może upośledzać sprawność psychofizyczną kierowców pojazdów i osób obsługujących maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W rzadkich przypadkach mogą wystąpić zaburzenia wytwarzania komórek krwi, sporadycznie śmiertelne – trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, pancytopenia z zahamowaniem lub bez zahamowania czynności szpiku, anemia aplastyczna. W przypadku wystąpienia makrocytozy lub (i) anemii megaloblastycznej zazwyczaj skuteczna jest terapia kwasem foliowym.

Odnotowano kilka doniesień sugerujących związek między stosowaniem fenytoiny i występowaniem limfadenopatii (miejscowej i uogólnionej), w tym łagodnego rozrostu węzłów chłonnych, chłoniaka, pseudochłoniaka, choroby Hodgkina. Aczkolwiek nie potwierdzono związku między stosowaniem fenytoiny i występowaniem tych objawów, powiększenie węzłów chłonnych wskazuje na potrzebę różnicowania stanów patologicznych węzłów chłonnych. Proces chorobowy obejmujący węzły chłonne może przebiegać bezobjawowo lub z objawami przypominającymi chorobę posurowiczą, takimi jak: gorączka, wysypka, zaburzenia czynności wątroby.

We wszystkich przypadkach, w których istnieje podejrzenie wywołania przez fenytoinę powiększenia węzłów chłonnych, należy pacjenta obserwować oraz zastosować inny lek przeciwdrgawkowy. Podczas stosowania fenytoiny konieczna jest okresowa kontrola obrazu krwi.

Częstość nieznana: aplazja czysto czerwonokrwinkowa.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zespół nadwrażliwości, w rzadkich przypadkach śmiertelny, charakteryzujący się: bólem stawów, eozynofilią, gorączką, zaburzeniami czynności wątroby, powiększeniem węzłów chłonnych lub wysypką; toczeń rumieniowaty układowy, guzkowe zapalenie tętnic, zaburzenia dotyczące immunoglobulin. Odnotowane przypadki sugerują, że reakcje nadwrażliwości, w tym wysypki skórne i działanie toksyczne na wątrobę występują częściej u pacjentów rasy czarnej.

Zaburzenia układu nerwowego

Działania niepożądane występujące podczas stosowania fenytoiny zazwyczaj dotyczą układu nerwowego i są przeważnie zależne od dawki.

Zalicza się do nich oczopląs, niewyraźną mowę, zaburzenia koordynacji ruchów, ataksję, dezorientację, parestezje, senność; mogą wystąpić również: zawroty głowy, bezsenność, rozdrażnienie, fasykulacje, ból głowy; w rzadkich przypadkach mogą wystąpić dyskinezy, w tym płasawica, dystonia, drżenie, grubofaliste trzepoczące drżenie rąk (*asterixis*) podobnie jak po zastosowaniu pochodnych fenotiazyny i innych leków neuroleptycznych.

Sporadycznie po ciężkim przedawkowaniu fenytoiny odnotowywano nieodwracalne zaburzenia czynności mózdzku. U pacjentów stosujących długotrwale fenytoinę stwierdzano polineuropatie obwodowe czuciowe.

Fenytoina może wpływać również negatywnie na psychikę wywołując agresję lub uspokojenie, osłabienie pamięci oraz depresję.

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, wymioty, zaparcia; w rzadkich przypadkach może dojść do toksycznego zapalenia wątroby, uszkodzenia wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Różne postacie wysypki skórnej (typu odrowego lub płoniczego, czasami z towarzyszącą gorączką) - najczęściej występuje wysypka typu odrowego; zapalenie skóry pęcherzowe, złuszczone, plamicowe, toczeń rumieniowaty układowy (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: stwierdzono występowanie ciężkich skórnych reakcji niepożądanych - zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (TEN) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Donoszono o przypadkach zmniejszenia gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozy oraz złamań u pacjentów przyjmujących długotrwale fenytoinę. Mechanizm wpływu fenytoiny na przemiany kości nie został określony.

Pogrubienie rysów twarzy, przerost dziąseł, powiększenie warg, hirsutyzm; rzadko choroba Peyroniego, przykurcz Dupuytrena.

Inne

Poliartropatia, śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie płuc.

Dzieci i młodzież

Zasadniczo profil działań niepożądanych związanych ze stosowaniem fenytoiny u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych jest podobny. Przerost dziąseł wstępuje częściej u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów, którzy nie zachowują odpowiedniej higieny jamy ustnej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dawka śmiertelna dla dzieci nie jest znana, dla dorosłych wynosi około 2-5 g. Początkowe objawy przedawkowania to oczopląs, ataksja, zaburzenia mowy. Może dojść do śpiączki, braku reakcji ze strony źrenic, hipotensji, depresji oddechowej i bezdechu oraz zgonu w mechanizmie niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Stwierdzano znaczące różnice pomiędzy pacjentami dotyczące stężenia fenytoiny w surowicy, które powodowały działanie toksyczne. Oczopląs zwykle występował przy stężeniu fenytoiny w surowicy 20 mg/l, ataksja pojawiała się przy stężeniu fenytoiny w surowicy 30 mg/l, zaburzenia mowy i letarg stwierdzano przy stężeniu fenytoiny w surowicy powyżej 40 mg/l, aczkolwiek donoszono o braku objawów toksycznych przy stężeniach powyżej 50 mg/l.

Odnotowano całkowite wyzdrowienie po zastosowaniu dawki 25 razy przekraczającej dawkę leczniczą, czyli po uzyskaniu stężenia fenytoiny powyżej 100 mg/l (400 mikromoli/l).

Postępowanie

Leczenie jest objawowe, ponieważ nie istnieje swoista odtrutka. Jeżeli od przyjęcia produktu nie upłynęło więcej niż godzina można rozważyć płukanie żołądka. W przypadku braku odruchu wymiotnego, należy podtrzymywać drożność dróg oddechowych. Tlen i oddychanie wspomagane mogą być niezbędne w przypadku depresji ośrodkowego układu nerwowego, oddechowej i sercowo-naczyniowej.

Można rozważyć przeprowadzenie hemodializy, ponieważ fenytoina nie wiąże się całkowicie z białkami osocza. Całkowita transfuzja wymienna była stosowana w leczeniu ciężkiego przedawkowania u dzieci.

W przypadku ostrego przedawkowania należy pamiętać o możliwości zażycia przez pacjenta innych środków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkoholu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne hydantoiny,
kod ATC: N03AB02

Fenytoina jest związkami o właściwościach przeciwdrgawkowych. Działa głównie poprzez hamowanie rozprzestrzeniania się pobudzeń nerwowych. Fenytoina zmniejsza przepływ jonów sodowych przez kanały sodowe zależne od różnicy potencjałów w błonie komórkowej neuronów, co w efekcie hamuje rozprzestrzenianie się potencjałów iglicowych wzdłuż aksonów. Powoduje też hiperpolaryzację neuronów poprzez zwiększenie wypływu jonów sodowych z komórki do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Swoje działanie przeciwdrgawkowe fenytoina wywiera najprawdopodobniej przez wpływ głównie na korę ruchową w mózgu. Redukuje aktywność ośrodków pnia mózgu odpowiedzialnych za fazę toniczną napadów uogólnionych toniczno-klonicznych. Fenytoina zmniejsza częstość występowania napadów częściowych i zapobiega ich uogólnieniu. Fenytoina zapobiega ponadto rozprzestrzenianiu się impulsów bólowych w neuralgii nerwu trójdzielnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym fenytoina jest wchłaniana z jelita cienkiego. Różne czynniki mogą wpływać na biodostępność fenytoiny, jednak wchłanianie określono jako całkowite. Po wchłonięciu ulega dystrybucji do płynów ustrojowych, w tym do płynu mózgowo-rdzeniowego. Objętość dystrybucji mieści się w zakresie od 0,52 do 1,19 l/kg. Fenytoina wiąże się w 90% z białkami osocza (u dorosłych).

Okres półtrwania fenytoiny wynosi od 7 do 42 godzin, średnio 22 godziny. Stężenia w stanie równowagi dynamicznej są osiągnięte po 7-10 dniach od rozpoczęcia stosowania fenytoiny.

Enzymatyczny układ hydroksylacji fenytoiny w wątrobie jest nasycalny. Niewielkie zwiększenie dawek może wywołać istotne zwiększenie stężenia fenytoiny w surowicy, zwłaszcza gdy stężenie fenytoiny osiągnęło wyższy zakres wartości terapeutycznych.

Parametry charakteryzujące eliminację fenytoiny są również zmienne u poszczególnych pacjentów. Odnotowano różnice osobnicze dotyczące stężenia fenytoiny w osoczu, osiąganego po podaniu pojedynczej dawki fenytoiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma innych danych, niż zamieszczone w poprzednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana
Powidon K-25
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

60 tabletek w blistrach z folii Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA OPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie R/0935

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.03.1971 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.02.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO