1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Phenhydan Injektionslösung,
271,8 mg/5 ml Phenytoin-Natrium

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle Phenhydan Injektionslösung mit 5 ml enthält 271,8 mg Phenytoin-Natrium (entsprechend 250 mg Phenytoin).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Phenhydan Injektionslösung enthält 23 mg Natrium pro Ampulle.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bestimmte Krampfanfall-Formen: Status epilepticus und Anfallsserien.
Vorbeugende Behandlung von Krampfanfällen bei neurochirurgischen Eingriffen.
Behandlung bestimmter Schmerzformen: Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände.

Hinweis:
Phenhydan Injektionslösung ist nicht wirksam beim Absence-Status (einer besonderen Form des Krampfanfalls) sowie zur Vorbeugung und Behandlung von Fieberkrämpfen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der erwünschte Bereich des Phenytoin-Plasmaspiegels liegt im Allgemeinen zwischen 10 und 20 µg/ml; ein Plasmaspiegel über 25 µg/ml kann eine schädigende Wirkung besitzen. Eine konstante Plasmakonzentration ist unter gleichbleibender Dosierung (steady state) erst nach 5 – 14 Tagen zu erwarten.

Dosierung:

Status epilepticus und Anfallsserien
Alle allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen – vor allem die Verhinderung von Aspiration, die Freihaltung der Atemwege, eine sorgfältige Kreislaufkontrolle und eine sachgemäße Lagerung – sind bei Status-epilepticus-Patienten unerlässlich. Die fortlaufende Überwachung durch Kontrolle des EKGs, des Blutdrucks und des neurologischen Status muss gewährleistet sein; die Plasmakonzentration muss überwacht werden. Die Möglichkeit der Reanimation sollte bestehen.

Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr
Die Anfangsdosis beträgt 1 Ampulle Phenhydan Injektionslösung (entsprechend 250 mg Phenytoin).
Sie wird mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min (entsprechend 25 mg Phenytoin/Minute) verabreicht. Falls die Anfälle nach 20 bis 30 Minuten nicht sistieren, kann die Dosis wiederholt werden. Wenn ein Stillstand der Anfälle erreicht wurde, kann bis zu einer Tagesdosis von 17 mg/kg KG bzw. 6 Ampullen Phenhydan Injektionslösung (entsprechend 1500 mg Phenytoin) alle 1,5 bis 6 Stunden 1 Ampulle Phenhydan Injektionslösung (entsprechend 250 mg Phenytoin) gegeben werden, um eine schnelle Aufsättigung zu erreichen.

Kinder bis zum 12. Lebensjahr
Kinder haben im Allgemeinen einen höheren Phenytoin-Bedarf als Erwachsene.
Am 1. Tag beträgt die maximale Tagesdosis 30 mg/kg KG, am 2. Tag 20 mg/kg KG, am 3. Tag 10 mg/kg KG. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit liegt bei 1,0 mg/kg KG und Minute.
Beispiel: Ein Kind mit 25 kg KG erhält am 1. Tag bei einer maximalen Tagesdosis von 30 mg/kg KG 15 ml Injektionslösung (= 750 mg Phenytoin), am 2. Tag bei einer maximalen Tagesdosis von 20 mg/kg KG 10 ml Injektionslösung (= 500 mg Phenytoin) und am 3. Tag bei einer maximalen Tagesdosis von 10 mg/kg KG 5 ml Injektionslösung (= 250 mg Phenytoin).

Prophylaxe von Krampfanfällen bei neurochirurgischen Eingriffen
Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr erhalten täglich 1 bis 2 Ampullen Phenhydan Injektionslösung (entsprechend 250 bis 500 mg Phenytoin) i.v. Sie werden mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min (entsprechend 25 mg Phenytoin/Minute) verabreicht.
Kinder bis zum 12. Lebensjahr erhalten 5 bis 6 mg Phenytoin/kg KG. Die Injektionsgeschwindigkeit wird dem Gewicht bzw. dem Alter des Kindes entsprechend verringert.
Beispiel: Ein Kind mit 25 kg KG erhält bei einer Tagesdosis von 5 mg/kg KG 2,5 ml Injektionslösung (= 125 mg Phenytoin) und bei 6 mg/kg KG 3 ml Injektionslösung (= 150 mg Phenytoin).

Neurogene Schmerzzustände
Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr erhalten täglich 1 bis 2 Ampullen Phenhydan Injektionslösung (entsprechend

250 bis 500 mg Phenytoin). Sie werden mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min (entsprechend 25 mg Phenytoin/Minute) verabreicht.

Art der Anwendung
Die Injektionslösung darf nicht mit anderen Lösungen verdünnt oder durch Anspülen oder Durchspülen des Venenzugangs in Kontakt gebracht werden.
Nur klare Lösungen verwenden! Phenhydan Injektionslösung wird intravenös infundiert. Paravenöse oder subkutane Injektionen sind zu vermeiden (siehe auch Abschnitt 4.4).
Insbesondere zur Verabreichung niedriger Dosierungen kann Phenhydan Injektionslösung über Perfusorsysteme appliziert werden, die eine langsame Applikation von geringen Volumina gewährleisten (z.B. Braun® Perfusor Space). Hierbei muss die Kompatibilität mit den benutzten Verbrauchsmaterialien (Schlauchsysteme, Perfusorspritzen etc.) beachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die intravenöse Anwendung von Phenhydan Injektionslösung muss mit besonderer Vorsicht unter Blutdruck- und EKG-Kontrolle erfolgen. Hämodynamische Nebenwirkungen lassen sich weitgehend durch langsame Applikation vermeiden.
Sinusbradykardie als Nebenwirkung einer Phenytoin-Injektion wird durch Atropin oder auch durch Orciprenalin schnell und günstig beeinflusst.
Bei einer zu schnellen intravenösen Injektion sind die häufigsten Nebenwirkungen Blutdruckabfall und/oder zentralnervöse Symptome, besonders bei Patienten mit einem Cor pulmonale oder einer Zerebralsklerose.
Plötzliches Absetzen kann eine Anfallshäufung bzw. einen Status epilepticus hervorrufen. Deshalb sollte, wenn möglich, die Dosis langsam reduziert werden, bei gleichzeitigem Einschleichen einer anderen antiepileptischen Medikation. Angesichts der relativ geringen therapeutischen Breite und der zahlreichen galenischen Zubereitungen mit unterschiedlicher Bioverfügbarkeit ist ein Wechsel von einem Präparat auf das andere ohne engmaschige Kontrollen der Plasmakonzentration nicht anzuraten (s. auch Abschnitt 4.4). Die Injektionslösung darf nicht gemischt oder verdünnt werden.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der Grunderkrankung und dem Krankheitsverlauf. Sie ist bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt. Die Therapie kann durch die Gabe von Phenhydan Tabletten fortgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Phenhydan Injektionslösung darf nicht angewendet 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 angewendet 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.

Nach Übergang auf ein Phenytoin-haltiges Arzneimittel, das eingenommen wird (z.B. Tabletten oder Saft), wird die Behandlung im ersten Vierteljahr monatlich, später halbjährlich überwacht. Dabei sind Phenytoin-Plasmaspiegel, Blutbild, bestimmte Leberwerte (GOT, GPT, Gamma-GT), alkalische Phosphatase und im Kindesalter zusätzlich die Schilddrüsenfunktion zu kontrollieren.

Eine mäßig schwere, gleichbleibende Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, die regelmäßig durch Blutbildkontrollen überwacht wird, und eine isolierte Erhöhung des Blutwertes Gamma-GT zwingen nicht zu einem Behandlungsabbruch.
Phenytoin soll mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind durchzuführen.

Die Injektionslösung ist nur zur intravenösen Applikation bestimmt, weil nach intramuskulärer Gabe die Resorption verzögert und unsicher ist. Subkutane oder paravenöse Injektionen sind zu vermeiden, weil die alkalische Phenytoin-Lösung Gewebenekrosen verursachen kann.
Das Lösungsmittel in der Phenhydan Injektionslösung kann Dreiwegehähne aus Kunststoff (z.B. Polycarbonat) sehr schnell angreifen. Deshalb wird ein separater Venenzugang benötigt. Untersuchungen mit Safsite Sicherheitskonnektoren für Infusionssysteme der Firma Braun Melsungen zeigen, dass auch diese durch Phenhydan Injektionslösung angegriffen werden und daher nicht gemeinsam angewendet werden sollten. Phenytoin-Lösungen sind alkalisch.
Untersuchungen mit folgenden Verbrauchsmaterialien (Perfusorspritzen sowie verschiedene Zuleitungsschlauchsysteme und Ka-

nülen) haben gezeigt, dass es bei Kontakt mit der Phenhydan Injektionslösung über 24 Stunden weder zu nennenswerten Veränderungen des Phenytoin-Gehalts noch zu Abbauprodukten kam:

Perfusorspritzen:

- Original Perfusor® Syringe 50 ml Luer Lock, B. Braun
- Omnifix® 3 ml / Luer Lock Solo, B. Braun

Schläuche:

- Original Perfusor® Line Type: IV-Standard-PVC, Luer Lock, B. Braun
- Original Perfusor® Line Type: IV-Standard-PE, Luer Lock, B. Braun

Kanülen:

- Vasofix® Braunüle (2,2 x 50 mm) 343 ml/min, B. Braun
- Vasofix® Braunüle (0,9 x 25 mm) 36 ml/min, B. Braun

Damit kann Phenhydan Injektionslösung, unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2 angegebenen Infusionsgeschwindigkeiten und -volumina, mit einem Perfusor verabreicht werden, sofern das oben genannte Verbrauchsmaterial verwendet wird.

Die Injektionslösung darf nicht mit anderen Lösungen verdünnt oder durch Anspülen oder Durchspülen des Venenzugangs in Kontakt gebracht werden.

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-Natrium 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), Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) oder Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)) 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 dieser Hautreaktionen ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS, eine TEN oder eine DRESS auftreten (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Phenytoin beendet werden. Der Verlauf von SJS, TEN und DRESS wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d.h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose. Es ist wichtig zu beachten, dass frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, bereits manifest sein können, auch wenn keine Hautveränderungen sichtbar sind.
Nach Auftreten einer dieser Hautreaktionen 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.
Genomweite Fallkontroll-Assoziationsstudien bei taiwanesischen, japanischen, malaysischen und thailändischen Patienten zeigten ein erhöhtes Risiko für schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) bei Trägern der CYP2C9*3-Variante mit verminderter Funktion.

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.

Frauen im gebärfähigen Alter
Phenytoin kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen (siehe Abschnitt 4.6).
Bei einer kurzzeitigen Anwendung von Phenytoin (Notfallsituationen) ist das Ausmaß des Risikos für den Fötus nicht bekannt. Phenhydan Injektionslösung sollte nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, es sei denn, es besteht eine klinische Notwendigkeit. Wenn möglich sollte die Frau in einem solchen Fall über das potenzielle Risiko für den Fötus bei einer Anwendung von Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden. In Notfallsituationen sollte das Risiko einer Schädigung des

Fötus gegenüber dem Risiko eines Status epilepticus oder von Anfallsserien sowohl für den Fötus als auch die schwangere Frau abgewogen werden.
Vor Beginn einer Behandlung mit Phenytoin bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden.
Aufgrund der Enzyminduktion kann Phenhydan Injektionslösung zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

CYP2C9-Metabolismus
Phenytoin wird über das Cytochrom-P450-Enzym CYP2C9 verstoffwechselt. Bei Patienten, die Träger der Varianten CYP2C9*2 oder CYP2C9*3 mit verminderter Funktion sind (intermediäre oder langsame Metabolisierer von CYP2C9-Substraten), könnte ein Risiko für erhöhte Phenytoin-Konzentrationen im Plasma mit nachfolgender Toxizität bestehen. Bei bekannten Trägern der CYP2C9*2- oder -*3-Allele mit verminderter Funktion wird eine engmaschige Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen. Eine Überwachung der Phenytoin-Konzentration im Plasma kann erforderlich sein.

Phenhydan Injektionslösung enthält 23 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 1,2 % der von
der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenhydan Injektionslösung 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 Injektionslösung 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, Lacosamid, Lamotrigin, Stiripentol, Valproat), Kalziumkanalblocker (z.B. Nicardipin, Nimodipin), Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus), Muskelrelaxanzien (z.B. Alcuronium, Pancuronium, Vecuronium), Psychopharmaka (Paroxetin, trizyklische Antidepressiva), Tetracycline (z.B. Doxycyclin), orale Antikoagulantien (z.B. Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban), Statine (Atorvastatin, Simvastatin), antineoplastische Mittel (z.B. Irinotecan, Paclitaxel, Teniposid), Virustatika (z.B. Lopinavir, Ritonavir), Albendazol (Plasmaspiegel aktiver Metabolite verringert), Clozapin, Diazoxid, Digitoxin, Furosemid, Itraconazol, Kortikosteroide, Methadon, Östrogen, Praziquantel, Theophyllin, Ticagrelor, Verapamil, Vitamin D und orale Kontrazeptiva. Die empfängnisverhütende Wirkung der „Pille“ kann daher unsicher werden.

Die Serumspiegel von Tenofoviralafenamid und Afatinib können durch Phenytoin aufgrund der Induktion von P-Glykoprotein verändert werden.

Andere Wechselwirkungen
Die Toxizität von Methotrexat kann verstärkt werden.
Die gleichzeitige Verabreichung von Phenytoin und Valproat wurde mit einem erhöhten Risiko einer mit Valproat assoziierten Hyperammonämie in Verbindung gebracht. Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie überwacht werden.
Weiterhin sind Wechselwirkungen mit Propoxyphen oder Salicylaten möglich.
Viele der für Phenytoin genannten Wechselwirkungen treten bei kurzfristiger Anwendung von Phenhydan Injektionslösung nicht in Erscheinung. Bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle der INR.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Phenytoin ist beim Menschen plazentagängig.
Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen. Beim Menschen ist eine Phenytoin-Exposition während der Schwangerschaft mit einer 2- bis 3-fach höheren Häufigkeit von schweren Fehlbildungen verbunden als in der Allgemeinbevölkerung, bei der die Häufigkeit bei 2–3 % liegt. Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzfehler, kraniofaziale Fehlbildungen, Hypoplasien der Finger und Fingernägel und Wachstumsanomalien (einschließlich Mikrozephalie und pränatale Wachstumsstörungen) wurden entweder einzeln oder im Rahmen eines fetalen Hydantoin-Syndroms bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft Phenytoin anwendeten. Neurologische Entwicklungsstörungen wurden bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft nur Phenytoin oder Phenytoin in Kombination mit anderen Antiepileptika anwendeten. Studien zum Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit Exposition gegenüber Phenytoin während der Schwangerschaft erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Ein entsprechendes Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Vereinzelt wurde über Malignitäten (einschließlich Neuroblastom) berichtet, die bei Kindern von Müttern auftraten, die während der Schwangerschaft Phenytoin erhielten. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer Phenytoin-Exposition der Mütter und einer Tumorausbildung bei Kindern kann bislang aufgrund der geringen belegten Fallzahl nicht nachgewiesen werden.

Phenhydan Injektionslösung sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es besteht eine klinische Notwendigkeit. Wenn möglich ist die Frau auf das Risiko einer möglichen Schädigung des Fötus hinzuweisen.

Der Gehalt von Phenytoin im Blut fällt in der Schwangerschaft ab und steigt im Wochenbett wieder auf Werte wie vor der Schwangerschaft an. Eine regelmäßige Kontrolle des Phenytoin-Plasmaspiegels ist deshalb ratsam.
Zur Vermeidung von Blutungen beim Neugeborenen sollte der Mutter vorbeugend Vitamin K_1 in den letzten Wochen der Schwangerschaft 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 höheren Dosen und bei gleichzeitiger Gabe von anderen am Zentralnervensystem angreifenden Arzneimitteln kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleidens die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuss.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)
Sehr selten (< 1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Dosisabhängige unerwünschte Wirkungen

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, Somnolenz, 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.
Bei zu rascher intravenöser Gabe können passagere Symptome wie Schwindel, Erbrechen, Mundtrockenheit auftreten, die sich im Allgemeinen innerhalb von 60 Minuten zurückbilden, sofern nicht mit einem Phenytoin-haltigen Arzneimittel vorbehandelt wurde.

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 Phenytoin, die 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 Phenytoin 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 Herztätigkeit bis hin zum Herzstillstand führen.
Vorhofflimmern und -flattern wird durch Phenhydan Injektionslösung 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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Bei intravenöser Applikation größerer Mengen von Phenhydan Injektionslösung besteht die Gefahr einer Phlebitis am Injektionsort bis hin zu einem sog. Purple-Glove-Syndrom und einer Alkalose (Phenytoin-Lösung ist stark alkalisch).

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
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 Unterhautgewebes
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.
Nicht bekannt: Hyperglykämie, insbesondere bei toxischen Plasmaspiegeln

Nebenwirkungen ohne sichere Dosisabhängigkeit

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Nicht bekannt: Aplasie der roten Blutzellen/Aplastische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems
Selten sind allergische Exantheme, Blutbildveränderungen (wie z. B. Leukopenien, Thrombozytopenie und Agranulozytose) und Störungen der Leberfunktion. In diesen Fällen sollte Phenhydan Injektionslösung 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, Beeinträchtigungen der blutbildenden Organe und des Knochenmarks, Leberfunktionsstörungen, eventuell auch unter Beteiligung anderer Organsysteme. Ferner sind Fallberichte über allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika bekannt . Phenhydan Injektionslösung sollte sofort abgesetzt werden, wenn keine andere Ursache für das Auftreten dieser Symptome festgestellt wird.

Endokrine Erkrankungen
Nicht bekannt: sekundärer Hyperparathyreoidismus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Gelegentlich kommt es zu Gingivahyperplasie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
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: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), kutaner Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt: systemischer Lupus erythematodes

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 Doppeltsehen, Nystagmus, Tremor, Schwindel, Übelkeit, Magenbeschwerden, Sprechschwierigkeiten, Verwirrtheitszustände und schließlich zerebellare Ataxie. In Verbindung mit toxischen Plasmaspiegeln wurde außerdem über Hyperglykämie berichtet. 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
Unterbrechung der Zufuhr von Phenytoin und Plasmaspiegelkontrollen. Trotz Absetzens kann die Plasmakonzentration vorübergehend noch ansteigen. Es ist 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: Antiepileptika
ATC-Code: N03AB02

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Phenytoin wird vornehmlich an Serumalbumin gebunden (83 % bis 94 %). Bei Neugeborenen ist die Eiweißbindung erniedrigt. Niedrige Albuminwerte, z.B. bei Hunger, Leber- und Nierenerkrankungen, erhöhen den freien Anteil. Außerdem können Pharmaka wie Phenylbutazon, Salicylsäure oder Valproinsäure Phenytoin aus der Eiweißbindung verdrängen. Da die Elimination von 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 und 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. Etwa 5% des zugeführten Phenytoins werden unverändert mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden.

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
Phenytoin zeigt teratogene Eigenschaften bei verschiedenen Spezies einschließlich des Menschen (siehe Abschnitt 4.6).
Bei Untersuchungen mit Glycofurol, einem weiteren Bestandteil dieses Arzneimittels, zur Reproduktionstoxizität an Ratten wurden nach oraler Gabe von 3,0 ml/kg/Tag ein leicht erhöhter intrauteriner Keimverlust, fötale Anomalien vor allem des Kreislaufsystems und leicht verminderte Fötengewichte festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

α-Hydro-ω-(tetrahydro-2-furylmethoxy)oligo(oxyethylen)-(1-3) (Glycofurol), Natriumedetat (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Eine *Verdünnung* oder ein *weiterer Medikamentenzusatz* zur Injektionslösung ist nicht möglich, weil Phenytoin sonst auskristallisiert.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre
Nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr anwenden.
Angebrochene Ampullen dürfen nicht wieder verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 farblosen Glasampullen zu je 5 ml Injektionslösung.
Klinikpackung mit 25 (5 x 5) farblosen Glasampullen
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

6002281.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 21.Juli 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 09.März 2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Mat.-Nr.: 228008-22