1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Phenhydan, 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Phenytoin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, runde, flache viertelbare Tablette mit Kreuzkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z.B. Jackson Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z.B. Temporallappenanfälle).
Prophylaxe von Krampfanfällen, z.B. bei neurochirurgischen Eingriffen.
Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic-douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind.

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

4.2 Dosierung, und Art der Anwendung

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

Dosierung

Prophylaxe und Therapie von Krampfanfällen

Einschleichende Dosierung
Bei einschleichender Aufsättigung nehmen Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr (d. h. ab ca. 50 kg KG) täglich bis zu 3 Tabletten Phenhydan (entsprechend 300 mg Phenytoin) in 1 bis 3 Einzelgaben.
Die Einstellung (insbesondere einer höheren Dosierung) erfolgt nach den klinischen Erfordernissen und unter Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration.

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

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

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

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

Kinder bis zum 12. Lebensjahr erhalten am 1. Behandlungstag 5 bis 8 mg/kg KG Phenytoin.

Ab dem 2. Behandlungstag erhalten Kinder ab dem 6. Lebensjahr 2 Tabletten Phenhydan (entsprechend 200 mg Phenytoin) täglich.
Bei Kindern unter 6 Jahren ist die ab dem 2. Behandlungstag verabreichte Dosis nach der Phenytoin-Plasmakonzentration festzulegen.

Neurogene Schmerzzustände
Erwachsene nehmen täglich 3 Tabletten Phenhydan (entsprechend 300 mg Phenytoin) in l bis 3 Einzelgaben.

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

Art der Anwendung
Die Tabletten sind teilbar.
Die Tabletten werden mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Phenhydan darf nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Phenytoin, andere Hydantoine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- vorbestehenden schweren Schädigungen der Blutzellen und des Knochenmarks
- AV-Block II. und III. Grades sowie Syndrom des kranken Sinusknotens
- innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt und bei eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35 %).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Phenhydan sollte nicht eingenommen werden bei

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

Phenytoin kann Absencen oder myoklonische Anfälle auslösen oder verschlechtern.
Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Phenytoin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), 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.

Wichtige Hinweise für die Behandlung
Die Therapie wird im ersten Vierteljahr monatlich, später halbjährlich überwacht. Dabei sind Phenytoin-Plasmakonzentration, Blut-

bild, Leberenzyme (GOT, GPT, Gamma-GT), alkalische Phosphatase und im Kindesalter zusätzlich die Schilddrüsenfunktion zu kontrollieren.

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

Wechsel des Präparats
Aufgrund der relativ geringen therapeutischen Breite und der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit der zahlreichen galenischen Zubereitungen darf von einem Phenytoin-haltigen Präparat auf ein anderes nicht ohne engmaschige Kontrollen der Phenytoin-Plasmakonzentration gewechselt werden. Eine konstante Plasmakonzentration ist unter gleichbleibender Dosierung (steady state) erst nach 5 bis 14 Tagen zu erwarten.

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

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).
Phenhydan sollte von Frauen im gebärfähigen Alter nicht eingenommen werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken.
Vor Beginn einer Behandlung mit Phenytoin bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest in Betracht gezogen werden.
Frauen im gebärfähigen Alter sollten umfassend über das mögliche Risiko für den Fötus bei einer Behandlung mit Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden.
Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, bei Planung einer Schwangerschaft den Arzt zu konsultieren, um eine Umstellung auf eine andere Therapie noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Kontrazeption, zu besprechen (siehe Abschnitt 4.6).
Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, umgehend den Arzt zu kontaktieren, wenn sie schwanger werden oder glauben, schwanger zu sein, während sie mit Phenytoin behandelt werden.
Während der Behandlung und bis einen Monat nach dem Absetzen der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann Phenhydan zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen, daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter in Bezug auf die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Folgende Substanzen können den Plasmaspiegel von Phenytoin erhöhen: akute Alkoholeinnahme, orale Antikoagulantien, Antibiotika (z.B. Chloramphenicol, Erythromycin, Isoniazid, Trimethoprim, Sulfonamide), Antiepileptika (Ethosuximid, Felbamat, Mesuximid, Oxcarbazepin, Sultiam, Stiripentol, Valproat), Antihistaminika (Cimetidin, Ranitidin), Antimykotika (z.B. Amphotericin B, Fluconazol, Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol), Kalziumkanalhemmer (Diltiazem, Nifedipin), Psychopharmaka (Fluoxetin, trizyklische Antidepressiva, Viloxazin), nichtsteroidale Antirheumatika, Amiodaron, Benzodiazepine, Cycloserin, Disulfiram, Fluoropyrimidine (z.B. Fluorouracil oder Fluorouracil-Prodrugs wie Capecitabin), Halothan, Methylphenidat, Omeprazol, P-Aminosalicylsäure (PAS), Ticlopidin und Tolbutamid.
Durch Interaktion mit den genannten Wirkstoffen kann es zu erhöhten Phenytoin-Plasmakonzentrationen bis hin zu Symptomen einer Phenytoinvergiftung kommen. Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit den hier genannten Wirkstoffen einnehmen, sollten regelmäßig auf Symptome einer Phenytoinvergiftung und erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen hin überwacht werden.

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

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

Phenhydan beeinflusst
Phenytoin kann die Plasmakonzentration von Rifampicin erhöhen.
Phenytoin induziert das Cytochrom-P-450-System (überwiegend das Isoenzym CYP3A4), so dass die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über das Cytochrom-P-450-System abgebaut werden, verringert werden können und deren Dosis ggf. den klinischen Erfordernissen anzupassen ist. Dies gilt beispielsweise für die folgenden Substanzen: Antiepileptika (Carbamazepin, Felbamat , 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 (z.B. 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, Östrogene, 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 eine Hyperammonämie überwacht werden.
Weiterhin sind Wechselwirkungen mit Propoxyphen oder Salicylaten möglich.
Bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle der INR.
Die gleichzeitige enterale Ernährung mittels Ernährungssonde bewirkt eine Abnahme der Plasmakonzentration von Phenytoin. Eine regelmäßige Plasmakonzentrationsbestimmung ist deshalb in diesen Fällen indiziert und eine Nahrungskarenz von 2 Stunden vor und nach Gabe von Phenytoin muss eingehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
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 der Kinder kann bislang aufgrund der geringen belegten Fallzahl nicht nachgewiesen werden.
Phenhydan sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken. Die Frau sollte umfassend über die Risiken der Behandlung mit Phenytoin während der Schwangerschaft aufgeklärt werden und die Risiken verstehen.
Wenn nach sorgfältiger Abwägung der Risiken und des Nutzens keine alternative Behandlungsmöglichkeit in Frage kommt und die Behandlung mit Phenhydan fortgesetzt wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis Phenytoin angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft geplant ist, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen, noch bevor es zur Empfängnis kommt und bevor die Empfängnisverhütung abgesetzt wird. Wenn eine Frau schwanger wird, während sie Phenytoin erhält, sollte sie an einen Spezialisten überwiesen werden, um die Phenytoin-Behandlung neu zu bewerten und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen.
Die Plasmakonzentration von Phenytoin fällt in der Schwangerschaft ab und steigt im Puerperium wieder auf Werte wie vor der Schwangerschaft an. Eine regelmäßige Kontrolle des Phenytoin-Plasmaspiegels ist deshalb ratsam.
Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen bei Neugeborenen sollte Vitamin K_1 prophylaktisch in den letzten Wochen der Schwangerschaft der Mutter und anschließend dem Neugeborenen gegeben werden.

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

Während der Behandlung und bis einen Monat nach dem Absetzen der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann Phenhydan zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva führen, daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter in Bezug auf die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitt 4.5). Es sollten mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (z.B. ein Intrauterinpessar) oder zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden, einschließlich einer Barrieremethode, angewendet werden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sollten in jedem Fall die individuellen Umstände berücksichtigt und die Patientin in die Überlegungen einbezogen werden.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)
Selten (≥ 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.

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

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

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

Herz-und Gefäßerkrankungen
Selten sind, insbesondere bei intravenöser Gabe, Asystolien durch Hemmung des Sinusknotens sowie Blockade der Überleitung und Unterdrückung des Kammer-Ersatzrhythmus bei totalem AV-Block. In Einzelfällen kann Kammerflimmern ausgelöst werden. Es können proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen auftreten, die zu einer starken Beeinträchtigung der Herztätigkeit bis hin zum Herzstillstand führen.

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

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

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und 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 abgesetzt werden, eventuell können sich die Symptome auch nach Dosisminderung zurückbilden.
Nicht bekannt: Immunglobulinanomalien, insbesondere Hypogammaglobulinämie

In Einzelfällen wurden schwere allergische Reaktionen bis hin zum Hypersensitivitätssyndrom (siehe auch Abschnitt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*) beobachtet: exfoliative Dermatitis, Fieber, Lymphknotenschwellungen, Beeinträchtigung der blutbildenden Organe und des Knochenmarkes, Leberfunktionsstörungen, eventuell auch unter Beteiligung anderer Organsysteme. Ferner sind Fallberichte über allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika bekannt. Der Patient ist anzuweisen, in diesen Fällen sofort einen Arzt aufzusuchen. Phenhydan 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
Purple-glove-Syndrom ist eine bekannte Nebenwirkung der intravenösen Phenytoin-Anwendung. In Einzelfällen wurde jedoch auch nach oraler Phenytoin-Einnahme über das Auftreten eines Purple-glove-Syndroms berichtet.

Untersuchungen
Nicht bekannt: erhöhte Cholesterinspiegel einschließlich HDL-Cholesterin und Triglyzeride

Kinder und Jugendliche
Das Nebenwirkungsprofil von Phenytoin ist in der Regel bei Kindern und Erwachsenen ähnlich. Bei pädiatrischen Patienten und Patienten mit schlechter Mundhygiene treten häufiger Gingivahyperplasien (Zahnfleischwucherungen) auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel

Symptome der Intoxikation
Bei einer Überdosierung kommt es verstärkt zu den unter Nebenwirkungen genannten Symptomen.
Frühsymptome zu hoher Dosen sind 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
Trotz Absetzens kann die Plasmakonzentration vorübergehend noch ansteigen.
Initial ist Magenspülung, Gabe von Aktivkohle und eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Hämodialyse, forcierte Diurese und Peritonealdialyse sind wenig wirksam. Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und Transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund sollte eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxifikationsverfahren, aber mit Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptikum
ATC-Code: N03AB02

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von Phenytoin hauptsächlich aus dem Dünndarm. Phenytoin wird vornehmlich an Serumalbumin gebunden (83 % bis 94 %). Bei Neugeborenen ist die Eiweißbindung erniedrigt. Nach einer Einzeldosis wird der maximale Plasmaspiegel im Allgemeinen nach 4 h bis 6 h (Bereich 3 h bis 12 h) erreicht. Die Bioverfügbarkeit unterliegt starken inter- und intraindividuellen Schwankungen. Da Phenytoin einer Sättigungskinetik gehorcht, ist die Halbwertszeit von der Höhe des Plasmaspiegels abhängig. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 20 h und 60 h; im Kindesalter ist sie in der Regel kürzer; bei Früh- und Neugeborenen sowie bei toxischen Dosen ist mit einer verlängerten Halbwertszeit zu rechnen. Der therapeutische Bereich der Plasmakonzentration liegt im Allgemeinen zwischen 10 bis 20 µg/ml; Konzentrationen über 25 µg/ml können im toxischen Bereich liegen.

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

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

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1992 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung mit Phenhydan an 18 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat ergab:

Phenhydan Tabletten Referenz
Cmax (mg/ml) 4,7 (3,5 - 6,7) 6,3 (4,2 - 8,5)

tmax (h) 5 (4 - 12) 4 (3 - 7)

AUC0-¥ (mg/ml.h) 140,9 (100,1 - 290,9) 154,0 (101,2 - 303,0)
Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Zu Phenytoin liegen neben einer Reihe negativer Befunde zur Mutagenität auch Hinweise auf eine Induktion von Chromosomenmutationen vor. Diese Hinweise können aufgrund der mangelhaften Qualität der Untersuchungen nicht abschließend bewertet werden.
In Langzeituntersuchungen an Mäusen werden maligne und benigne proliferative Veränderungen des lymphatischen Systems beobachtet. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist unklar.
Reproduktionstoxizität
Phenytoin zeigt teratogene Eigenschaften bei verschiedenen Spezies einschließlich des Menschen (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25ºC lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

6002341.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Mat.-Nr.: 228009-22