

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PHENHYDAN 250 mg/5 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru soluție injectabilă conține fenitoină 50 mg sub formă de fenitoină sodică 54,35 mg. O fiolă (5 ml) soluție injectabilă conține fenitoină 250 mg sub formă de fenitoină sodică 271,75 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Sodiu (mai puțin de 23 mg per fiolă).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie

pH-ul soluției: 10,8 - 11,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- *Status epilepticus*, convulsii frecvente;
- Profilaxia convulsiilor care apar în timpul sau după intervențiile neurochirurgicale;
- Tahiaritmie ventriculară simptomatică severă care poate pune viața în pericol;
- Tratatamentul durerii neurogene din cadrul nevralgiei de trigemen.

Notă

Fenitoina nu este eficientă pentru tratamentul absențelor sau pentru tratamentul și profilaxia convulsiilor febrile.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Status epilepticus, convulsii frecvente

Toate măsurile generale de terapie intensivă - în special prevenirea aspirației, menținerea permeabilității căilor aeriene ale pacientului, monitorizarea atentă a funcției cardiovasculare și poziționarea adecvată a pacientului - sunt esențiale pentru pacienții aflați în *status epilepticus*. Trebuie asigurate monitorizarea continuă a ECG, presiunii arteriale, statusului neurologic și concentrației plasmatică. Trebuie să fie disponibile facilități de resuscitare.

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza inițială recomandată este de 250 mg fenitoină (o fiolă Phenhydan soluție injectabilă), administrată cu o viteză maximă de 25 mg/minut. Dacă convulsiile nu încetează după 20-30 de

minute, doza poate fi repetată. Dacă după doza inițială convulsiile încetează, se pot administra următoarele injecții de 250 mg fenitoină pentru a atinge o saturație rapidă, la intervale de 1,5-6 ore, până la o doză zilnică maximă de 17 mg/kg. Tratamentul se poate continua cu o formă farmaceutică cu administrare orală.

La o doză zilnică maximă de 17 mg/kg, aceasta echivalează cu

<i>Greutate</i>	<i>Fiole</i>	<i>Fenitoină</i>	
44 kg	3	750	mg
59 kg	4	1000	mg
75 kg	5	1250	mg
88 kg	6	1500 mg	

Copii cu vârsta sub 12 ani

Doza maximă recomandată în prima zi este 30 mg/kg, în a doua zi 20 mg/kg, în a treia zi 10 mg/kg, cu o viteză de administrare maximă de 1 mg/kg și minut. Copiii trebuie monitorizați în același mod ca și adulții.

Ziua 1

La o doză zilnică maximă de 30 mg/kg, aceasta echivalează cu

<i>Greutate</i>	<i>Fiole</i>	<i>Fenitoină</i>	
8 kg	1	250	mg
17 kg	2	500	mg
25 kg	3	750	mg
33 kg	4	1000	mg
42 kg	5	1250	mg
50 kg	6	1500 mg	

Ziua 2

La o doză zilnică maximă de 20 mg/kg, aceasta echivalează cu

<i>Greutate</i>	<i>Fiole</i>	<i>Fenitoină</i>	
12 kg	1	250	mg
25 kg	2	500	mg
37 kg	3	750	mg
50 kg	4	1000 mg	

Ziua

3

La o doză zilnică maximă de 10 mg/kg, aceasta echivalează cu

<i>Greutate</i>	<i>Fiole</i>	<i>Fenitoină</i>	
25 kg	1	250	mg
50 kg	2	500 mg	

Durata administrării

Durata administrării depinde de afecțiunea de bază și de evoluția bolii. Dacă medicamentul este bine tolerat, poate fi utilizat pe o perioadă de timp nedeterminată.

Trecerea de la tratamentul cu un alt medicament la tratamentul cu fenitoină

Având în vedere spectrul terapeutic relativ restrâns și biodisponibilitatea diferită a numeroaselor medicamente, la schimbarea tratamentului cu un alt medicament la tratamentul cu fenitoină trebuie monitorizate îndeaproape concentrațiile plasmatice ale fenitoinii. Dacă doza rămâne aceeași, se poate aștepta instalarea stării de echilibru (concentrație plasmatică constantă) după 5 până la 14 zile.

După trecerea la administrarea orală, tratamentul trebuie monitorizat lunar în primele 3 luni, apoi la intervale de 6 luni. Se vor supraveghea concentrația plasmatică a fenitoinii, tabloul sanguin, enzimele hepatice (GOT, GPT, γ -GT), fosfataza alcalină iar la copii, în plus, funcția tiroidiană.

Din aceste motive, doza trebuie scăzută treptat (dacă este posibil), iar tratamentul cu noul medicament antiepileptic trebuie început cu doze mici care vor fi crescute progresiv. Întreruperea bruscă a

tratamentului cu fenitoină poate crește frecvența de apariție a crizelor sau poate determina instalarea *status epilepticus*.

Informații suplimentare privind anumite grupuri speciale

Pacienți cu insuficiență renală/hepatică

Nu există date privind ajustarea dozei pentru acest grup special; se va acorda însă o atenție deosebită pacienților cu afecțiuni renale și hepatice (vezi pct. 4.4). Insuficiența renală și hepatică impun monitorizarea atentă.

Vârstnici (pacienți cu vârsta peste 65 de ani)

Dozele sunt similare cu cele pentru adulți; probabilitatea apariției complicațiilor este totuși mai mare la pacienții vârstnici.

Nou-născuți

La nou-născuți s-a observat că absorbția fenitoină este nesigură în urma administrării orale. Fenitoina trebuie injectată lent intravenos cu o viteză de 1-3 mg/kg și minut și cu o doză de 15-20 mg/kg. În urma injectării, concentrațiile plasmatică ale fenitoină vor fi de obicei în limitele terapeutice general acceptate, de 10-20 mg/l.

Sugari și copii cu vârsta sub 12 ani

Dozele sunt similare cu cele pentru adulți. Copiii tind să metabolizeze fenitoina mai rapid decât adulții. Acest aspect trebuie luat în considerare la stabilirea dozelor; din acest motiv supravegherea concentrațiilor plasmatică este benefică, în special, la această grupă de vârstă.

Profilaxia convulsiilor în cursul intervențiilor de neurochirurgie

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza uzuală este 1 până la 2 fiole pe zi (echivalent cu 250 până la 500 mg de fenitoină) intravenos. Administrarea se face la viteza maximă de injectare, 0,5 ml/min (echivalent cu 25 mg fenitoină/min).

Copii cu vârsta sub 12 ani

Doza uzuală este 5-6 mg fenitoină/kg. Viteza de injectare este redusă în conformitate cu greutatea și vârsta copilului.

Tratamentul durerii neurogene din nevralgia de trigemen

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Doza uzuală este 1-2 fiole pe zi (echivalent cu 250 până la 500 mg de fenitoină). Administrarea se face la viteza maximă de injectare, 0,5 ml/min (echivalent cu 25 mg fenitoină/min).

Tratamentul aritmiilor cardiace induse de glicozide cardiace

Pentru tratamentul aritmiilor cardiace care pot pune în pericol viața, la adulți se administrează inițial o injecție cu 250 mg fenitoină intravenos cu o viteză maximă de 15 mg/minut. La nevoie, se administrează intravenos alte doze de 250 mg fenitoină, la intervale de 1,5-6 ore, atingând o doză zilnică maximă de 750 mg fenitoină pe zi, până când aritmia cedează.

Concentrația plasmatică trebuie să fie între 10-15 micrograme fenitoină/ml și nu trebuie să depășească 20 micrograme/ml. Tratamentul poate fi continuat cu administrarea orală.

Ajustarea dozei de antiaritmice în aritmiile ventriculare necesită monitorizare cardiologică atentă, de aceea tratamentul trebuie făcut doar în centre unde este disponibil echipament cardiologic de urgență, cu control vizual de către monitor. În timpul tratamentului trebuie efectuate controale la intervale de timp regulate (controale lunare cu ECG standard și ECG pe termen lung la fiecare trei luni și, dacă este necesar, ECG de efort). Tratamentul trebuie reconsiderat dacă parametrii izolați se deteriorează, de exemplu prelungirea intervalului QRS sau a intervalului QT cu mai mult de 25%, a intervalului PQ cu peste 50%, alungirea intervalului QT cu peste 500 ms sau creșterea incidenței și severității aritmiilor cardiace.

Mod de administrare

Phenhydan soluție injectabilă trebuie administrat de către personal medical specializat, numai sub supravegherea unui medic.

Phenhydan soluție injectabilă este destinat exclusiv pentru administrarea intravenoasă, deoarece după administrarea intramusculară absorbția este întârziată și variabilă. Se va evita injectarea subcutanată sau paravenoasă, deoarece Phenhydan soluție injectabilă este alcalină și poate determina necroză tisulară. Phenhydan soluție injectabilă nu trebuie amestecat cu alte medicamente, deoarece fenitoina cristalizează.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare pentru detectarea precipitatelor sau modificărilor de culoare. Se vor utiliza doar soluțiile limpezi, fără depuneri. Dacă medicamentul a fost păstrat la frigider sau congelator, se poate forma un precipitat. Acest precipitat se va dizolva dacă soluția este lăsată la temperatura camerei. Medicamentul va putea fi utilizat ulterior.

Trebuie administrată doar soluția limpede. O ușoară colorație gălbuie nu influențează eficacitatea soluției.

Pentru a evita reacțiile adverse, Phenhydan soluție injectabilă se administrează foarte lent. Nu se va injecta mai mult de 25-50 mg, adică 0,5-1 ml/minut.

Phenhydan soluție injectabilă se va administra pe cale intravenoasă, cu atenție și cu monitorizarea tensiunii arteriale și a ECG. Reacțiile adverse hemodinamice pot fi în mare parte evitate prin administrare lentă, cu digitalizare adecvată la nevoie. Bradicardia sinusală, ca reacție adversă a perfuziei cu fenitoină, răspunde rapid și bine la atropină sau orciprenalină.

Cele mai frecvente reacții adverse ale administrării intravenoase rapide sunt hipotensiunea arterială și/sau simptome ale sistemului nervos central, în special la pacienții cu cord pulmonar sau ateroscleroză cerebrală.

Întreruperea bruscă poate duce la creșterea frecvenței convulsiilor sau poate provoca *status epilepticus*. De aceea, când este posibil, doza trebuie redusă progresiv, în timp ce alte antiepileptice sunt crescute lent.

Datorită indicelui terapeutic relativ îngust și diferitelor formulări cu biodisponibilitate variată, nu este recomandată trecerea de la un preparat la altul fără o atentă monitorizare a concentrației plasmatice.

Când se administrează fenitoină, trebuie amintit că până în prezent nu s-a dovedit că viața poate fi prelungită prin tratarea aritmiilor cardiace cu antiaritmice din clasa I.

Instrucțiuni de dozare

Valorile terapeutice ale concentrației plasmatice variază în general între 10 și 20 micrograme/ml fenitoină; valorile concentrațiilor peste 25 micrograme fenitoină/ml pot fi toxice.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, fenitoină, la alte hidantoine sau la oricare dintre excipienți;
- Bloc atrioventricular de grad II și III, sindrom Adam-Stokes, datorită efectului asupra automatismului ventricular
- Boala nodului sinusal
- Bloc sino-atrial
- Bradicardie sinusală (< 50 bătăi/minut)
- În timpul primelor 3 luni după infarct miocardic sau în caz de insuficiență cardiacă cu debit cardiac scăzut (fracția de ejeție a ventriculului stâng mai mică de 35 %), exceptând pacienții cu aritmii ventriculare care pot pune în pericol viața pacientului
- Discrazii sanguine severe preexistente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Fenitoina se administrează cu prudență în următoarele afecțiuni:

- Insuficiență cardiacă
- Insuficiență respiratorie
- Hipotensiune arterială severă (presiunea sistolică < 90 mmHg)

- Bloc atrioventricular de grad I
- Fibrilație atrială, flutter atrial
- Insuficiență renală sau hepatică (trebuie efectuate controale periodice).

Soluția injectabilă este indicată exclusiv pentru administrare intravenoasă, deoarece absorbția este întârziată și variabilă după injectarea intramusculară. Trebuie evitată injectarea subcutanată sau paravenoasă, deoarece soluția alcalină poate produce necroză tisulară.

Solventul conținut de Phenhydan soluție injectabilă poate coroda rapid materialul plastic (de exemplu policarbonat). Ca urmare, este necesară asigurarea mai multor linii venoase separate.

Conectoarele de siguranță SAFSITE de la B. Braun Melsungen AG, Germania, pot fi, de asemenea, atacate rapid de Phenhydan soluție injectabilă și, în consecință, nu trebuie utilizate împreună.

Soluția injectabilă nu trebuie diluată sau amestecată cu alte soluții (când se “spală” venele de abord). Phenhydan soluție injectabilă nu se amestecă cu alte medicamente.

Pacienții care prezintă hidroxilare lentă determinată genetic pot dezvolta semne de supradozaj, chiar la tratament cu doze moderate. În aceste cazuri este necesară reducerea dozei și monitorizarea concentrației plasmatică. Dacă se observă reacții adverse independente de doză, cum ar fi reacții alergice severe, medicamentul trebuie oprit. Aceasta se aplică în special în cazul exantemului alergic.

În cursul oricărui tratament de lungă durată (dacă tratamentul este comutat pe un alt medicament care conține fenitoină, de exemplu comprimate) nivelurile plasmatică ale fenitoinii, numărul elementelor figurate sanguine, enzimele hepatice (GOT, GPT, γ -GT), fosfataza alcalină și, la copii, funcția tiroidiană trebuie monitorizate lunar în primul trimestru și bianual după aceea. De regulă, oprirea tratamentului nu este impusă de apariția unei leucopenii moderate stabile (monitorizată în mod regulat prin verificarea numărului de celule sanguine), sau de o creștere izolată a γ -GT.

Fenitoina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu hipoproteinemie, deoarece legarea redusă de proteinele plasmatică poate determina creșterea fracțiunii libere a fenitoinii (fără a crește concentrația plasmatică totală a fenitoinii). Creșterea fracțiunii libere a fenitoinii poate crește riscul tulburărilor la nivelul sistemului nervos.

La pacienții cu diabet, probabilitatea apariției hiperglicemiei este mai mare.

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au administrat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca fenitoina să prezinte un risc crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

Fenitoina poate precipita sau agrava crizele de absență și crizele mioclonice.

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alte medicamente antiepileptice, administrarea fenitoinii trebuie să se facă numai după o atentă evaluare a riscurilor posibile și a beneficiilor presupuse, întrucât acești pacienți au un risc crescut de a dezvolta reacții de hipersensibilizare și la fenitoină. Riscul de reacții încrucișate între fenitoină, fenobarbital și carbamazepină este de aproximativ 75%. Pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilizare la fenitoină trebuie informați în legătură cu riscul de posibilă hipersensibilitate încrucișată cu alte medicamente antiepileptice. Dacă apar semnele sau simptomele reacțiilor de hipersensibilizare, administrarea fenitoinii trebuie întreruptă imediat.

Au fost raportate reacții alergice cu risc vital, cum sunt HSS (sindrom de hipersensibilitate) sau sindromul DRESS (erupții cutanate cu eozinofilie și simptome sistemice), asociate cu utilizarea fenitoinii. În asemenea cazuri, administrarea fenitoinii trebuie întreruptă imediat. Pacienții trebuie

avizați în legătură cu semnele și simptomele importante, iar medicul curant trebuie contactat imediat în cazul în care apar: febră, erupții cutanate, dureri în gât, umflare a nodulilor limfatici, dureri musculare și articulare, icter, sângerare, greață, pierderea apetitului alimentar, stare generală de slăbiciune și simptome de tip gripal. Vezi și pct. 4.8, Tulburări ale sistemului imunitar.

La utilizarea fenitoină s-au raportat reacții cutanate care pot pune viața în pericol, de tip sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie avertizați asupra semnelor și simptomelor și atent monitorizați pentru apariția reacțiilor cutanate. Cel mai mare risc de apariție a SJS și NET se înregistrează în primele săptămâni de tratament. La apariția semnelor sau simptomelor de SJS și NET (de exemplu erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor) tratamentul cu fenitoină trebuie întrerupt. Cele mai bune rezultate în gestionarea SJS și NET sunt date de diagnosticul precoce și întreruperea imediată a oricărui tratament suspectat. Prognosticul este cu atât mai bun cu cât oprirea tratamentului este mai precoce. Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau NET în cursul tratamentului cu fenitoină, fenitoina nu trebuie să mai fie administrată niciodată aceluși pacient.

HLA-B*1502 poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) la persoanele de origine Thai și chineză Han care sunt tratate cu fenitoină. Dacă acești pacienți sunt cunoscuți ca fiind pozitivi pentru HLA-B*1502, utilizarea fenitoină trebuie avută în vedere numai dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile.

În populațiile de origine caucaziană și japoneză, frecvența alelelor HLA-B*1502 este extrem de scăzută, din această cauză nefiind posibil în prezent să se tragă concluzii asupra riscurilor asociate. În prezent nu sunt disponibile informații adecvate privind riscurile asociate în cazul altor apartenențe etnice.

Phenydan soluție injectabilă conține sodiu, dar într-o cantitate mai mică de 1 mmol (23 mg) per fiolă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Un număr de medicamente poate crește sau scădea concentrațiile plasmatice ale fenitoină, iar fenitoina poate modifica la rândul ei concentrațiile plasmatice ale altor medicamente.

Fenitoina acționează ca inductor pentru câteva enzime din citocromul P450, incluzând în mod specific enzima 3A4, putând scădea concentrațiile plasmatice ale unor medicamente.

Dacă se suspectează interacțiuni, se recomandă determinarea valorilor plasmatice ale fenitoină. Doza poate fi adaptată în funcție de necesitățile clinice.

Următoarele medicamente au efect asupra fenitoină:

Substanțe care pot crește concentrațiile plasmatice ale fenitoină

Consumul acut de alcool etilic, anticoagulante orale (de exemplu dicumarol), benzodiazepine, anestezice (de exemplu halotan), antiaritmice (de exemplu amiodaronă), antiepileptice (de exemplu sultiam, etosuximidă, mesuximidă, felbamat, oxcarbazepină, stiripentol), antireumatice nesteroidiene (de exemplu salicilat, azapropazonă, fenilbutazonă), antibiotice (de exemplu cloramfenicol, eritromicină, izoniazidă, cicloserină, acid para-amino salicilic (PAS), trimetoprim, sulfonamidă), antimicotice (de exemplu amfotericină B, fluconazol, ketoconazol, miconazol, itraconazol), blocante ale canalelor de calciu (diltiazem, nifedipină), hormoni (de exemplu estrogen), disulfiram, metilfenidat, ticlopidină, cimetidină, ranitidină, omeprazol, medicamente psihotrope triciclice, antidepressive (de exemplu amitriptilină, clomipramină, viloxazină, trazodonă, fluoxetină), tolbutamidă, fluoropirimidină (de exemplu 5-fluorouracil), propoxifen.

Substanțe care pot scădea concentrațiile plasmatice ale fenitoină

Abuz cronic de alcool etilic, antibiotice (de exemplu rifampicină); antiepileptice (de exemplu vigabatrină, primidonă), rezerpină, sucralfat, diazoxid, teofilină, nelfinavir, inductorii sistemului citocromial P-450 (în principal izoenzimele CYP2C9 și CYP2C19), de exemplu lopinavir, ritonavir (administrarea orală concomitentă poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale fenitoină; din acest motiv se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale fenitoină în cazul administrării

concomitente a acestor medicamente).

Substanțe care pot crește sau scădea valorile plasmatice ale fenitoinii

Antiepileptice (de exemplu carbamazepină, valproat de sodiu, acid valproic, fenobarbital), benzodiazepine (de exemplu clordiazepoxid, diazepam), ciprofloxacină.

Dacă fenitoina se administrează în asociere cu acidul valproic sau dacă se crește doza de acid valproic, aceasta poate determina creșterea fracțiunii libere de fenitoină (concentrația de fenitoină nelegată de proteinele plasmatice) fără a crește concentrația serică totală a fenitoinii. Acest fapt poate crește riscul apariției reacțiilor adverse, în special a afectării cerebrale (vezi punctul 4.8).

Fenitoina poate modifica concentrația substanțelor active sau efectul următoarelor medicamente:

corticosteroizi (de exemplu dexametazonă, prednisonă, fludrocortizonă), anticoagulante orale (de exemplu dicumarol), tetraciclone (de exemplu doxiciclină), praziquantel, rifampicină, derivați de azol (de exemplu itraconazol), antiepileptice (de exemplu lamotrigină, carbamazepină, oxcarbazepină, valproat, felbamat, stiripentol), anticoncepționale orale (efectul anticoncepțional poate fi nesigur), estrogen, alcuroniu, pancuroniu, vecuroniu, ciclosporină, tacrolimus, diazoxid, furosemidă, antidepresive (de exemplu clomipramină, amitriptilină, paroxetină, sertralină), teofilină, digitoxină, nicardipină, nimodipină, chinidină, verapamil, medicamente psihotrope tricyclice (de exemplu clozapină), metadonă, clorpropamidă, glibenclamidă, tolbutamidă, atorvastatină, vitamina D, teniposidă-

Alte interacțiuni:

Pacienților sub tratament anticoagulant li se recomandă controlul periodic al timpului de coagulare (INR).

Toxicitatea metotrexatului poate fi crescută.

Efectul fenitoinii poate fi scăzut în urma administrării concomitente de acid folic.

Nu trebuie utilizate preparate din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) în timpul administrării fenitoinii datorită riscului scăderii concentrațiilor plasmatice și scăderii efectelor clinice ale fenitoinii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscuri asociate cu epilepsia și antiepilepticele în general

- Femeile la care probabilitatea de a rămâne gravide este mare sau cele cu potențial fertil trebuie să beneficieze de sfaturi de specialitate;
- Necesitatea tratamentului antiepileptic trebuie reevaluată dacă o femeie își planifică o sarcină;
- Riscul de malformații congenitale este crescut cu un factor de 2 până la 3 la copiii mamelor tratate cu un antiepileptic. Cele mai frecvente malformații raportate sunt cheiloschizis, malformații cardiovasculare și ale tubului neural;
- Terapia combinată antiepileptică poate fi asociată cu creșterea riscului de malformații congenitale în comparație cu monoterapia, motiv pentru care este important să se practice monoterapia ori de câte ori este posibil;
- Terapia cu antiepileptice nu trebuie întreruptă brusc, deoarece poate declanșa crize care pot avea consecințe grave atât la mamă cât și la copil.

Riscuri asociate cu fenitoina

- O malformație tipică determinată de fenitoină este hipoplazia unghiilor și a întregii falange distale;
- În urma monoterapiei cu fenitoină s-au observat frecvent dismorfie craniofacială (hipoplazia părții din mijloc a feței), malformații cardiace, microcefalie, creștere întârziată și dezvoltare cognitivă scăzută;
- La copiii cu expunere prenatală la fenitoină au fost relatate 12 cazuri de tumori neuroectodermale. Șase din acești copii au dezvoltat neuroblastom. Deși numărul cazurilor

este prea mic pentru a demonstra o conexiune cauzală, nu poate fi exclusă existența unui risc de carcinogeneză transplacentară;

- La copiii cu expunere prenatală la fenitoină trebuie anticipată o scădere a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K în primele 24 de ore de viață. La nou-născuți s-au raportat hemoragii.

Având în vedere aceste date, trebuie luate în considerare următoarele

- Femeile la care probabilitatea de a rămâne gravide este mare sau cele cu potențial fertil trebuie informate de către un specialist cu privire la necesitatea planificării și supravegherii oricărei sarcini, precum și cu privire la faptul că riscul malformațiilor este de 2-3 ori mai mare sub tratament antiepileptic. Femeile trebuie să fie conștiente de faptul că eficacitatea anticoncepționalelor orale poate fi redusă (vezi punctul 4.5);
- Dacă o femeie este gravidă sau planifică o sarcină, trebuie reevaluată necesitatea tratamentului antiepileptic. În sarcină, fenitoina trebuie utilizată doar în urma unei evaluări atente a raportului risc/beneficiu;
- Dacă este posibil, fenitoina trebuie prescrisă în monoterapie în timpul sarcinii;
- Tratamentul antiepileptic nu trebuie întrerupt brusc în timpul sarcinii, deoarece poate declanșa crize de întrerupere care pot dăuna atât mamei cât și fătului;
- În timpul organogenezei, în special între zilele de gestație 20 și 40, trebuie administrată cea mai mică doză necesară pentru controlul crizelor, deoarece incidența malformațiilor depinde în mod evident de mărimea dozei. Concentrațiile plasmatiche ale fenitoinii scad în timpul sarcinii și cresc după naștere atingând valorile dinainte de sarcină. Din acest motiv se recomandă determinarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale fenitoinii pe toată perioada sarcinii și după naștere;
- Pentru a preveni complicațiile hemoragice la nou-născuți, vitamina K₁ trebuie administrată profilactic mamei în ultimele săptămâni de sarcină și, ulterior, nou-născutului;
- Este recomandată profilaxia cu acid folic;
- Gravidelor trebuie să le fie oferită posibilitatea unui diagnostic ecografic de înaltă rezoluție.

Alăptarea

În timpul tratamentului cu fenitoină nu se recomandă alăptarea, deoarece cantități mici din substanța activă se excretă în laptele uman. Concentrația fenitoinii în laptele matern este aproximativ o treime din concentrația plasmatică a mamei. Dacă mama dorește totuși să alăpteze, copilul trebuie supravegheat pentru a observa eventualele tulburări de creștere în greutate și o nevoie mai accentuată de somn.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Phenydan are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La începutul tratamentului cu fenitoină în doze mari și/sau asocierii cu medicamente care afectează sistemul nervos central, timpul de reacție poate fi modificat, astfel încât să afecteze capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau a folosi utilaje, independent de efectele asupra bolii tratate. Acest efect este intensificat când se consumă alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: pot apărea modificări ale hemoleucogramei (de exemplu leucopenie); dacă se observă, se recomandă întreruperea administrării fenitoinii. Simptomele pot dispărea, de asemenea, treptat dacă se scade doza. Din aceste motive, la administrarea fenitoinii pe durată lungă, se recomandă controlul hemoleucogramei la intervale regulate (vezi pct. 4.4). Dacă hemoleucograma indică o leucopenie

moderată și stabilă (monitorizată în mod regulat prin verificarea numărului de celule sanguine) sau o creștere izolată a γ -GT, în mod normal nu este necesară întreruperea tratamentului; s-au raportat adenopatii, insuficiențe ale organelor hematopoietice și afecțiuni ale măduvei osoase hematogene.

Cu frecvență necunoscută: anemie megaloblastică, de obicei datorită deficienței de acid folic, declanșarea atacurilor de porfirie, trombocitopenie, agranulocitoză (vezi și "Tulburări ale sistemului imunitar").

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: lupus eritematos sistemic, periarterită nodoasă și modificări ale imunoglobulinelor.

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilizare severe, cum sunt HSS (sindrom de hipersensibilitate) sau sindromul DRESS (erupții cutanate cu eozinofilie și simptome sistemice), care pot fi letale în cazuri rare. Aceste sindroame pot include, fără limitare, simptome cum sunt erupții cutanate acute sau erupții cutanate tranzitorii, artralgii, miopatie, eozinofilie, insuficiența procesului de formare a sângelui, insuficiența funcției măduvei osoase hematogene, anemie, trombocitopenie, limfocitoză, limfadenopatie, febră și disfuncție hepatică, limfadenopatie sau erupții cutanate tranzitorii, putând afecta și alte sisteme organice). Manifestările clinice ale reacțiilor adverse pot apărea în diferite combinații și pot include, de exemplu, nefrită interstițială, miocardită, pericardită, gastrită, ulcer gastro-intestinal, pancreatită, infiltrate interstițiale pulmonare, pneumonită, coagulare intravasculară diseminată (CID) și infecție/reactivare virală. Sindromul apare cel mai frecvent la prima expunere la medicament, simptomele inițiale apărând de obicei între 1 și 8 săptămâni după expunere (intervalul mediu este situat între zilele 17 și 21). La persoanele sensibilizate anterior, sindromul poate apărea în decurs de 1 zi de la provocarea antigenică.

Raportările de reacții alergice includ, de asemenea, reacții anafilactoide și anafilaxie cu simptome cum sunt angioedem, urticarie, hipotensiune, parestezie, respirație dificilă sau somnolență. În astfel de cazuri, tratamentul cu fenitoină trebuie întrerupt imediat.

Reacții alergice încrucișate cu alte medicamente antiepileptice (vezi pct. 4.4).

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: disfuncție tiroidiană, îndeosebi la copii; testele de laborator trebuie efectuate la intervale de șase luni.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: nistagmus, ataxie, diskinezie, confuzie mentală, amețeli, vertij, insomnie, cefalee, iritabilitate crescută, tremor rapid de repaus, tulburări de vorbire de etiologie bulbară, extenuare, tulburări de memorie și ale capacităților intelectuale.

Rare: tremor și asterixis sau flapping tremor.

Cu frecvență necunoscută: encefalopatie cu simptome cum sunt coree, distonie, incidența crescută a crizelor tonice sau de alt tip, lipsa motivației, stupoare sau hipotensiune musculară. Encefalopatia intervine în cazul administrării pe termen lung a fenitoinii în combinație terapeutică cu alte antiepileptice, în special cu acidul valproic.

În cursul tratamentului pe termen lung: polineuropatia.

Tratamentul pe termen lung cu doze prea mari: apatie, sedare, tulburări de percepție și ale stării de conștiență sau chiar comă. Există date care atestă că în timpul unui tratament de lungă durată cu concentrații plasmatiche peste 25 $\mu\text{g/ml}$ și semne clinice de intoxicație poate surveni atrofia cerebeloasă ireversibilă – chiar dacă s-au respectat dozele standard recomandate.

Tulburări oculare

Foarte frecvente: diplopie

Cu frecvență necunoscută: în cursul tratamentului pe termen lung cu doze prea mari: privire fixă.

Tulburări cardiace

Rare: asistolie datorită inhibării nodului sinusal, blocarea conducerii și supresia ritmului ventricular de scăpare la pacienții cu bloc AV total, în special la administrarea intravenoasă a fenitoinii. Pot apărea efecte proaritmogene sub formă de modificări sau agravarea aritmiilor cardiace, care pot determina afectare severă a activității cardiace sau chiar stop cardiac. În special la administrarea intravenoasă pot apărea scăderea tensiunii arteriale și agravarea insuficienței cardiace și respiratorii existente. În cazuri

izolate s-a declanșat fibrilație ventriculară. Fibrilația atrială și flutterul nu sunt întrerupte de fenitoină. Având în vedere că perioada refractară a nodului AV poate fi scurtată, este posibilă accelerarea frecvenței ventriculare.

Tulburări gastro-intestinale

Cu frecvență necunoscută: pierderea apetitului alimentar, greață, vărsături și pierdere în greutate au fost raportate la pacienții tratați cu fenitoină pe termen lung cu doze prea mari. Hiperplazie gingivală.

Tulburări hepatobiliare

Rare: Dacă apar tulburări ale funcțiilor hepatice care pot interesa și alte organe, se recomandă întreruperea tratamentului cu fenitoină. Simptomele pot dispărea, de asemenea, treptat și dacă se scade doza. Din acest motiv, la administrarea fenitoină pe termen lung, trebuie controlată activitatea enzimelor hepatice la intervale regulate (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: exantem morbiliform (asemănător rujelei)

Rare: S-au raportat reacții adverse cutanate severe (RACS) de tip sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroză epidermică toxică (NET). Exanteme.

Foarte rare: hiperplazie gingivală, sd. Lyell.

Cu frecvență necunoscută: reacții alergice severe, de exemplu inflamații cutanate cu dermatită exfoliativă, sindrom DRESS (erupții cutanate cu eozinofilie și simptome sistemice, vezi și "Tulburări ale sistemului imunitar"), sd. "mănușilor roșii", lupus eritematos, lupus eritematos cutanat, hirsutism, modificări ale pielii, de exemplu cloasmă sau hipertricoză.

Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos

Foarte rare: slăbiciune musculară (sindrom miastenic) care dispare după încetarea tratamentului cu fenitoină.

Cu frecvență necunoscută: contractura Dupuytren. Osteomalacia poate apare la pacienții sensibili sau la cei cu tulburări ale metabolismului calciului (creșterea fosfatazei alcaline). De obicei, aceasta răspunde favorabil la administrarea de vitamină D. Fosfatasa alcalină trebuie controlată cu regularitate din acest motiv.

Au fost raportate cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienți la care s-a administrat tratament pe termen lung cu PHENHYDAN. Mecanismul prin care PHENHYDAN afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: febră (în general, aflată în legătură cu reacțiile alergice).

Administrare intravenoasă: iritație locală, hipersensibilitate și inflamația țesutului moale la locul de administrare.

Pot apărea simptome temporare precum amețeli, vărsături și xerostomie dacă se administrează intravenos prea rapid; acestea dispar, în general, în decurs de 60 de minute în cazul în care pacientul nu a primit altă medicație cu fenitoină.

Administrarea intravenoasă a unor cantități mai mari de Phenhydan soluție injectabilă: flebită la locul de injectare, sindromul de mănușă purpurie sau alcaloză.

Administrare subcutanată sau perivasculară accidentală: necroză și descumare.

Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută: la pacienții tratați pe termen lung cu fenitoină s-au raportat modificări generale severe ale EEG.

Copii și adolescenți

Profilul reacțiilor adverse cauzate de fenitoină este, în general, similar la copii față de adulți. Hiperplazia gingivală apare mai frecvent la copii și adolescenți precum și la pacienții cu igienă orală precară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome de intoxicație:

Semnele de supradozaj pot apare la persoane cu valori diferite ale concentrației plasmatice ale fenitoinii. În caz de supradozaj, simptomele precoce care pot să apară sunt diplopie, nistagmus, tremor, hiperreflexia, amețeli, greață, vărsături, disconfort gastric, dizartrie, somnolență și, în final, ataxie cerebeloasă.

În caz de intoxicație severă, pacientul poate deveni comatos, reflexele pupilare pot fi abolite și poate să apară hipotensiune arterială. În plus, pot să apară modificări cerebeloase degenerative ireversibile. Decesul poate să apară ca rezultat al deprimării respiratorii centrale sau insuficienței circulatorii. Doza medie letală (acută) pentru adulți este estimată la 2-5 g fenitoină.

Tratamentul intoxicației:

În caz de supradozaj trebuie întreruptă administrarea fenitoinii și trebuie monitorizată concentrația plasmatică. Aceasta poate să continue să crească temporar, chiar după întreruperea administrării. Pentru monitorizarea funcțiilor vitale este necesară terapie intensivă.

Tratamentul inițial trebuie să includă lavaj gastric, administrarea de cărbune activat și monitorizare în secția de terapie intensivă. Hemodializa, diureza forțată și dializa peritoneală sunt mai puțin eficiente. În ce privește eficacitatea hemodializei cu cartuș de cărbune activat, a substituției totale a plasmei și a transfuziei de sânge, nu există suficientă experiență. Din acest motiv trebuie practicat tratamentul intensiv intern fără măsuri speciale de detoxificare, dar trebuie controlate concentrațiile plasmatice ale fenitoinii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de hidantoină; codul ATC: N03AB02.

Fenitoina este un antiepileptic, derivat de hidantoină cu acțiune anticonvulsivantă puternică. Exerciți un efect de stabilizare asupra membranei neuronale prin hiperpolarizare. În acest mod, fenitoina inhibă generarea potențialelor de acțiune repetitive. Fenitoina stabilizează pragul de descărcare a neuronilor din focarele epileptogene și limitează difuzarea descărcărilor repetitive. Suprimă în principal faza tonică a convulsiilor. Efectul stabilizator de membrană constituie, de asemenea, baza efectului antiaritmie al fenitoinii. Efluxul de repolarizare al ionilor de K^+ este intensificat (hiperpolarizare).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție, distribuție, eliminare:

După administrarea orală, fenitoina este absorbită în principal în intestinul subțire. Fenitoina se leagă în principal de albumine (83 % până la 94 %). Legarea de proteinele plasmatice este redusă la nou-născuți. După administrarea unei singure doze, concentrația plasmatică maximă este atinsă, în general, după 4 până la 6 ore (limitele sunt de 3 și 12 ore). Biodisponibilitatea este supusă unor fluctuații inter-și intraindividuale puternice. Deoarece fenitoina urmează o cinetică de saturație, timpul de înjumătățire plasmatică depinde de concentrația plasmatică. Timpul de înjumătățire plasmatică se situează între 20 și 60 de ore; în mod normal este mai mic la copii; un timp de înjumătățire prelungit se poate întâlni la copiii prematuri și nou-născuți, precum și la dozele toxice. Concentrațiile plasmatice terapeutice se situează, în general, între 10 și 20 micrograme/ml; concentrațiile de peste 25 micrograme/ml pot fi toxice.

Fenitoina traversează bariera placentară și atinge în plasma fetală concentrații similare cu cele din plasma maternă. Fenitoina se acumulează în ficatul fătului.

Metabolizare:

95% din fenitoină este biotransformată. Metabolitul principal este glucuronoconjugatul p-hidroxi-difenilhidantoină care intră în circuitul enterohepatic.

Biotransformarea hepatică a fenitoinii are loc prin metabolizare oxidativă. Calea de degradare principală este 4-hidroxilarea, care este responsabilă pentru 80% din metaboliți. CYP 2C9 este factorul decisiv în metabolizarea fenitoinii (90% din clearance-ul intrinsec), în timp ce contribuția CYP 2C19 la acest proces este minimă (10% din clearance-ul intrinsec). Totuși, influența minoră a CYP 2C19 în metabolizarea fenitoinii poate crește ușor la concentrații mai mari de fenitoină.

Deoarece fenitoina este hidroxilată în ficat de un sistem citocromic care este saturabil la valori plasmatiche mari, dozele suplimentare de fenitoină pot crește timpul de înjumătățire plasmatică și pot determina creșteri foarte mari ale concentrațiilor plasmatiche când acestea se încadrează în valorile terapeutice sau depășesc limita superioară a acestora. Concentrația constantă poate fi crescută în mod disproporțional, având drept rezultat intoxicația, ca urmare a unei creșteri a dozei cu 10% sau mai mult.

S-a observat că inhibitorii de CYP 2C9, precum fenilbutazona și sulfafenazolul, interferează cu clearance-ul hepatic al fenitoinii. Acest fenomen s-a observat și la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori de CYP 2C19, precum ticlopidină.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice s-au observat efecte doar la expuneri considerate de 3-4 ori mai mari decât expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică (vezi pct. 4.8 și 4.9). Cu excepția unui număr de date negative privind mutagenitatea, există dovezi că fenitoina induce mutații cromozomiale. Nu au fost posibile alte evaluări din aceste studii datorită slabei calități a acestora. În studiile pe termen lung efectuate la șoarece s-au observat modificări proliferative maligne și benigne ale sistemului limfatic. La om, semnificația acestei observații este neclară.

Fenitoina are efecte teratogene la multe specii, inclusiv la om (vezi, de asemenea, punctul 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicofurol 75
Edetat disodic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Soluția injectabilă nu trebuie diluată și nu trebuie amestecată cu alte soluții deoarece fenitoina cristalizează. Soluția de fenitoină este alcalină.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră de tip I, cu punct de rupere, a câte 5 ml soluție injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu trebuie utilizate decât soluțiile cu aspect limpede, fără particule vizibile. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

DESITIN Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2334/2010/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației-Ianuarie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2017.