

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Epanutin parenteral, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 ml roztworu zawiera 50 mg soli sodowej fenytoiny.

Jedna ampulka 5 ml zawiera 250 mg soli sodowej fenytoiny (*Phenytoinum natricum*), co odpowiada 230 mg fenytoiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań

Przejrzysty, bezbarwny, jałowy roztwór.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

- Stan padaczkowy lub powtarzające się w krótkich odstępach napady padaczkowe.
- Zapobieganie drgawkom po zabiegach neurochirurgicznych i (lub) urazach głowy.
- Ostre zaburzenia rytmu serca, w przebiegu zatrucia glikozydami naparstnicy, po zawale mięśnia sercowego, przy znieczuleniu ogólnym, operacjach kardiochirurgicznych, podczas cewnikowania serca oraz defibrylacji elektrycznej.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Do podawania pozajelitowego.

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

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

**Stan padaczkowy lub powtarzające się w krótkich odstępach napady padaczkowe.**

Dorośli i młodzież od 13 roku życia

Dawka początkowa wynosi – 1 ampulka produktu Epanutin parenteral (co odpowiada 230 mg fenytoiny). Podaje się ją dożylnie z maksymalną szybkością 0,5 ml/min, (co odpowiada 23 mg fenytoiny na minutę). Gdyby drgawki nie ustąpiły po 20–30 minutach, dawkę można powtórzyć.

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

*Maksymalna dawka dobową 17 mg/kg mc. odpowiada:*

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

Dzieci w wieku do 12 roku życia

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

*Dawka dobową 30 mg/kg mc. odpowiada:*

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

*Dawka dobową 20 mg/kg mc. odpowiada:*

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

*Dawka dobową 10 mg/kg mc. odpowiada:*

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

**Zapobieganie drgawkom po zabiegach neurochirurgicznych i (lub) urazach głowy.**

Dorośli i młodzież od 13 roku życia

1 do 2 ampulek produktu Epanutin parenteral na dobę (co odpowiada od 230 do 460 mg fenytoiny). Lek podaje się we wstrzyknięciach dożylnych z maksymalną szybkością 0,5 ml/min (co odpowiada 23 mg fenytoiny na minutę).

Dzieci w wieku do 12 lat:

5–6 mg/kg mc. Szybkość wstrzyknięcia jest zmniejszona odpowiednio do masy ciała i wieku dziecka.

*Dawka dobową 5 mg/kg mc. odpowiada:*

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

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

*Dawka dobową 6 mg/kg mc. odpowiada:*

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

### **Ostre zaburzenia rytmu serca**

Zastosowanie w zaburzeniach rytmu serca należy ograniczyć do sytuacji wymagających nagłej pomocy. Wskazane jest monitorowanie zapisu EKG i ciśnienia krwi.

Podobnie jak przy stosowaniu innych silnie działających leków przeciwaritmicznych, należy mieć w pogotowiu zestaw do reanimacji.

Zalecana dawka wynosi 3,5 do 5 mg/kg mc. we wstrzyknięciach dożylnych. W razie potrzeby wstrzyknięcie może zostać powtórzone. Zazwyczaj wystarczająca jest całkowita dawka dobową w wysokości od 700 do 1 000 mg. Gdy brak odpowiedzi na leczenie przy stężeniu leku we krwi wynoszącym 20 µg/ml, działanie leku przy większym stężeniu jest mało prawdopodobne. Zalecane jest powolne podawanie z prędkością 30 do 50 mg/min.

### **Droga podawania i czas trwania terapii**

Roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Po podaniu domięśniowym wchłanianie jest opóźnione i zmienne.

Należy unikać wstrzykiwań podskórnych lub wokół żyły, ponieważ roztwór fenytoiny do wstrzykiwań ma odczyn zasadowy i może powodować martwicę tkanek. Roztworu fenytoiny nie wolno mieszać z innymi roztworami, ponieważ dochodzi wówczas do krystalizacji fenytoiny.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Fenytoina jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na fenytoinę lub inne hydantoiny. Ze względu na wysokie pH roztworu nie należy podawać produktu do tętnicy,
- u pacjentów z bradykardią zatokową,
- u pacjentów z blokiem zatokowo-przedsionkowym,
- u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego i trzeciego stopnia,
- u pacjentów z zespołem Adamsa-Stokes'a.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U dorosłych szybkość podawania produktu nie powinna przekraczać 50 mg na minutę.

U noworodków produkt należy podawać z szybkością 1-3 mg/kg/minutę.

Najczęściej obserwowane objawy toksyczności związane z podawaniem dożylnym produktu to zapaść sercowo-naczyniowa i (lub) depresja ośrodkowego układu nerwowego. Obserwowano ciężkie reakcje kardiotoksyczne oraz zgony z powodu depresji przewodnictwa przedsionkowego i komorowego oraz migotanie komór, zatrzymanie akcji oddechowej, a także napady toniczne. Ciężkie powikłania są najczęściej obserwowane u pacjentów w podeszłym wieku lub ciężko chorych, w przypadku zbyt szybkiego podania produktu lub podania zbyt dużej dawki.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Epanutin parenteral w okresie pierwszych trzech miesięcy po zawale mięśnia sercowego oraz u pacjentów z ograniczoną wydolnością serca (objętość wyrzutowa lewej komory poniżej 35%).

W przypadku szybkiego dożylnego podania produktu zwykle występuje niedociśnienie. Podrażnienie i stany zapalne tkanek miękkich występowały w miejscu wstrzyknięcia zarówno wtedy, gdy dochodziło do wynaczynienia, jak i w przypadku prawidłowego dożylnego podania fenytoiny. Podrażnienie tkanek miękkich może przybierać postać od łagodnej tkliwości do rozległej martwicy, oddzielania się tkanki martwicznej od tkanki zdrowej, a nawet w rzadkich przypadkach, prowadzić do amputacji. Należy unikać podskórnego lub okołonaczyniowego podawania produktu ze względu na dużą zasadowość roztworu.

W leczeniu stanów padaczkowych nie zaleca się podawania domięśniowego ze względu na powolne wchłanianie produktu. Stężenie fenytoiny w surowicy w zakresie terapeutycznym nie może być zazwyczaj szybko osiągnięte tą drogą podawania produktu.

Podczas stosowania produktu Epanutin parenteral u pacjentów z przebyłym poważnym uszkodzeniem komórek krwi i szpiku kostnego należy zachować szczególną ostrożność.

#### *Zespół nadwrażliwości na leki przeciwdrgawkowe:*

Zespół nadwrażliwości na leki przeciwdrgawkowe (ang. *Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome- AHS*) jest rzadkim wielonarządowym zespołem wywołanym lekami, jest potencjalnie śmiertelny i występuje u pacjentów przyjmujących leki przeciwdrgawkowe. Objawia się gorączką, wysypką, powiększeniem węzłów chłonnych i innymi patologiami narządowymi, często dotyczącymi wątroby. Mechanizm powstawania nadwrażliwości nie jest znany. Okres między pierwszą ekspozycją na lek a wystąpieniem objawów wynosi zazwyczaj 2–4 tygodnie, jednak zgłaszano wystąpienie zespołu u osób przyjmujących leki przeciwdrgawkowe przez 3 miesiące lub dłużej.

Pacjentami o podwyższonym ryzyku wystąpienia AHS są osoby rasy czarnej, osoby, u których zespół już kiedyś wystąpił lub wystąpił w ich rodzinie, oraz pacjenci z obniżoną odpornością. Zespół wywołuje cięższe objawy u osób wcześniej uwrażliwionych. Jeżeli u pacjenta zdiagnozuje się AHS, należy przerwać podawanie fenytoiny i zapewnić odpowiednie postępowanie wspomagające.

#### *Ogólne:*

Należy zachować ostrożność w przypadku dożylnego podawania produktu Epanutin parenteral u pacjentów z niedociśnieniem i ciężką niewydolnością mięśnia sercowego.

#### *Wpływ na skórę i tkankę podskórną:*

Fenytoina może powodować rzadkie, ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry, takie jak złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome-SJS*), toksyczna nekroliza naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis-TEN*), które mogą być śmiertelne.

Chociaż ciężkie reakcje skórne mogą wystąpić bez objawów ostrzegawczych, pacjenci powinni zwracać uwagę na oznaki i objawy wysypki i pęcherzy skórnych, gorączki lub inne oznaki nadwrażliwości, takie

jak swędzenie. W razie wystąpienia wymienionych objawów, pacjenci powinni niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza prowadzącego. Lekarz powinien zalecić pacjentowi przerwanie leczenia, jeżeli pojawiła się wysypka. Jeżeli wysypka jest łagodniejsza (odropodobna lub płonicopodobna), leczenie można ponowić po pełnym ustąpieniu wysypki. Jeżeli wysypka pojawia się po wznowieniu leczenia, dalsze podawanie fenytoiny jest przeciwwskazane. Literatura naukowa wskazuje na rzadką możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym wysypki skórnej, SJS, TEN, hepatotoksyczności i AHS u osób rasy czarnej.

Badania pacjentów pochodzenia chińskiego i (lub) azjatyckiego wykazały silne powiązanie ryzyka wystąpienia SJS/TEN i obecności HLA-B\*1502, dziedzicznego allelu genu HLA-B, u pacjentów stosujących karbamazepinę. Istnieją ograniczone dowody, że HLA-B\*1502 może być czynnikiem ryzyka dla rozwoju SJS/TEN u pacjentów pochodzenia azjatyckiego, przyjmujących leki powiązane z występowaniem SJS/TEN, w tym fenytoinę. U pacjentów HLA-B\*1502 pozytywnych należy rozważyć leczenie alternatywnymi środkami o podobnej dostępności, aby uniknąć stosowania leków związanych z SJS/TEN, w tym fenytoiny.

Dane pochodzące z literatury wskazują, że jednoczesne przyjmowanie fenytoiny, napromieniowanie czaszki i zmniejszanie dawek kortykosteroidów może być związane z wystąpieniem rumienia wielopostaciowego i (lub) SJS i (lub) TEN.

Fenytoina nie jest skuteczna w leczeniu napadów nieświadomości (*petit mal*). Jeśli występują jednocześnie napady toniczno-kloniczne (typu *grand mal*) oraz napady nieświadomości (typu *petit mal*), konieczne jest zastosowanie leczenia skojarzonego.

Stężenie fenytoiny w surowicy utrzymujące się powyżej zakresu terapeutycznego może powodować stany splątania, znane jako „delirium”, „psychoza” lub „encefalopatia” lub rzadko nieodwracalny zespół mózdkowy. Zgodnie z powyższym, przy pierwszych objawach ostrej toksyczności zaleca się zbadanie stężenia leku w surowicy. Jeśli jest zbyt wysokie, wskazane jest zmniejszenie dawki fenytoiny; a w razie utrzymywania się objawów zalecane jest przerwanie leczenia fenytoiną.

Podczas leczenia fenytoiną nie należy przyjmować preparatów ziołowych zawierających wyciąg z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia leku w surowicy i związane z tym osłabione działanie kliniczne fenytoiny (patrz punkt 4.5).

Fenytoina w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i w znacznym stopniu metabolizowana jest w wątrobie. W związku z tym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne może być zmniejszenie dawki podtrzymującej, aby zapobiec kumulacji leku i toksyczności. Jeśli wiązanie leku z białkami jest osłabione, jak w przypadku mocznicy, całkowite stężenia fenytoiny w surowicy będą odpowiednio zmniejszone. Jednakże jest mało prawdopodobne, aby stężenie farmakologicznie czynnego niezwiązanego leku było zmienione. W związku z tym, w takich okolicznościach można osiągnąć kontrolę terapeutyczną, gdy całkowite stężenie fenytoiny jest niższe od prawidłowego zakresu 10-20 mg/l. Dawka nie powinna przekraczać minimum niezbędnego do kontroli drgawek.

Fenytoina ulega biotransformacji głównie w wątrobie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ciężko chorych mogą występować wczesne objawy toksyczności.

Fenytoina może wpływać na metabolizm glukozy oraz hamować uwalnianie insuliny.

Opisywano przypadki hiperglikemii. Fenytoina nie jest wskazana w leczeniu napadów spowodowanych hipoglikemią lub innymi zaburzeniami metabolicznymi. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z cukrzycą.

Ze względu na pojedyncze doniesienia o nasileniu porfirii, zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania produktu pacjentom cierpiącym na tę chorobę.

#### *Wyniki badań laboratoryjnych:*

W celu optymalnego dostosowania dawki konieczne może być oznaczanie stężeń fenytoiny w surowicy.

Produkt zawiera biologicznie czynne substancje pomocnicze. Są to:

- glikol propylenowy (może powodować objawy podobne do tych występujących po alkoholu)
- sól (1,1 mmol w ampułce 5 ml)
- etanol (440,4 mg w ampułce 5 ml). Może być bardzo szkodliwy dla osób cierpiących na chorobę alkoholową; zawartość etanolu należy brać pod uwagę u kobiet w ciąży i karmiących piersią, u dzieci oraz w grupach wysokiego ryzyka, np. pacjentów z chorobami wątroby.

U pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach stwierdzono występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych za pomocą placebo badań oceniających leki przeciwpadaczkowe wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany i dostępne dane nie wykluczają możliwości wystąpienia zwiększonego ryzyka w przypadku fenytoiny.

W związku z tym konieczna jest obserwacja pacjentów pod kątem możliwości występowania myśli i zachowań samobójczych oraz zastosowanie właściwego leczenia. Pacjentom i ich opiekunom należy zalecić, aby w przypadku pojawienia się objawów mogących świadczyć o występowaniu myśli i zachowań samobójczych niezwłocznie zgłosili się do lekarza.

#### Zmiana produktu

Ze względu na względnie mały zakres stężeń terapeutycznych fenytoiny w osoczu krwi oraz odmienną dostępność biologiczną różnych produktów galenowych, nie należy zmieniać stosowanego produktu na inny produkt fenytoiny bez ścisłej kontroli jej stężenia w osoczu krwi. Stałe stężenie fenytoiny w osoczu (stan równowagi) następuje dopiero po stosowaniu stałej dawki leku przez okres 5 do 14 dni.

Z tego powodu dawkę produktu należy (o ile to możliwe) zmniejszać powoli, a nowe leki przeciwdrgawkowe należy wprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki. W przypadku nagłego przerwania stosowania produktu Epanutin parenteral może dojść do wystąpienia lub nasilenia drgawek i stanu padaczkowego.

W przypadku reakcji alergicznej lub reakcji nadwrażliwości konieczne może być szybkie podanie innego leku przeciwpadaczkowego. W takim przypadku leczenie alternatywne powinno być prowadzone lekiem przeciwpadaczkowym niebędącym pochodną hydantoiny.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji**

#### Leki, które mogą zwiększać stężenie fenytoiny w surowicy:

amiodaron, leki przeciwgrzybicze (m.in. amfoterycyna B, flukonazol, ketokonazol, mikonazol oraz itraconazol), chloramfenikol, chlordiazepoksyd, diazepam, dikumarol, diltiazem, disulfiram, estrogeny, fluoksetyna, antagoniści receptora H<sub>2</sub>, halotan, izoniazyd, metylofenidat, nifedypina, omeprazol, fenotiazyny, fenylobutazon, salicylany, imidy kwasu bursztynowego, sulfonamidy, tolbutamid, trazodon oraz wiloksazyna.

#### Leki, które mogą zmniejszać stężenie fenytoiny w surowicy:

kwas foliowy, rezerpina, ryfampicyna, sukralfat, teofilina oraz wigabatryna.

Stężenie fenytoiny w surowicy może być zmniejszone na skutek jednoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających wyciąg z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Wynika to z indukowania przez ziele dziurawca enzymów metabolizujących produkt. W związku z powyższym, nie należy stosować preparatów ziołowych zawierających wyciąg z dziurawca w skojarzeniu z fenytoiną. Działanie indukujące może utrzymywać się przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu przyjmowania produktów zawierających wyciąg z dziurawca. Jeśli pacjent przyjmuje wyciąg z dziurawca, należy skontrolować stężenie leku przeciwdrgawkowego i przerwać podawanie wyciągu z dziurawca. Po odstawieniu wyciągu z dziurawca może nastąpić zwiększenie stężenia leku przeciwdrgawkowego. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwdrgawkowego.

**Leki, które mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie fenytoiny w surowicy:**

karbamazepina, fenobarbital, kwas walproinowy, walproinian sodu, leki przeciwnowotworowe, niektóre środki zobojętniające kwas żołądkowy oraz cyprofloksacyna.

Nie można także przewidzieć wpływu fenytoiny na stężenia w surowicy następujących leków: karbamazepina, fenobarbital, kwas walproinowy oraz walproinian sodu.

Spożycie znacznych ilości alkoholu może zwiększyć stężenie fenytoiny w surowicy, natomiast przewlekłe nadużywanie alkoholu może zmniejszać stężenia fenytoiny w surowicy.

Mimo że nie jest to działanie zaliczane do interakcji między lekami, trócykliczne leki przeciwdepresyjne oraz fenotiazyny mogą wywoływać napady padaczkowe u wrażliwych pacjentów. Konieczne może być dostosowanie dawki fenytoiny.

**Fenytoina wpływa na stężenie następujących leków:**

przeciwwgrzybiczych, przeciwnowotworowych, blokujących kanał wapniowy, klozapiny, kortykosteroidów, cyklosporyny, dikumarolu, digitoksyny, doksycykliny, furosemidu, lamotryginy, metadonu, leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, estrogenów, doustnych środków antykoncepcyjnych, paroksetyny, chinidyny, ryfampicyny, teofiliny oraz witaminy D.

Leki, których działanie jest nasilone przez fenytoinę: warfaryna.

Wpływ fenytoiny na działanie warfaryny jest zmienny; w razie skojarzonego stosowania obu leków należy oznaczać czas protrombinowy.

Oznaczanie stężenia leków w surowicy jest szczególnie przydatne, gdy podejrzewamy interakcje lekowe.

***Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych:***

Fenytoina może powodować niewielkie zmniejszenie stężeń w surowicy całkowitej i wolnej tyroksyny, prawdopodobnie na skutek nasilenia metabolizmu obwodowego. Zmiany te nie powodują klinicznej niedoczynności tarczycy i nie wpływają na stężenie krążącego TSH. Tyroksyna może być zatem stosowana w rozpoznawaniu niedoczynności tarczycy u pacjentów przyjmujących fenytoinę. Fenytoina nie zaburza wyników testów stosowanych w rozpoznawaniu niedoczynności tarczycy.

Może jednak powodować zmniejszenie stężenia deksametazonu lub metopironu. Fenytoina może powodować zwiększenie stężenia w surowicy glukozy, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy oraz zmniejszenie stężenia wapnia i kwasu foliowego. Zaleca się oznaczanie co 6 miesięcy stężenia folianu w surowicy, a w razie potrzeby podawanie kwasu foliowego. Fenytoina może wpływać na wyniki badania w kierunku cukrzycy.

Produktu Epanutin parenteral nie wolno mieszać z innymi roztworami, ponieważ dochodzi wówczas do krystalizacji fenytoiny.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

W przypadku rozważania dożylnego podawania produktu Epanutin parenteral w leczeniu napadów padaczkowych u kobiet w ciąży, w ocenie ryzyka i korzyści należy wziąć pod uwagę poniższe informacje. Potencjalne zagrożenie, jakie stanowią dla płodu napady padaczkowe u matki, a zwłaszcza niedotlenienie, powodują konieczność opanowania objawów choroby w jak najkrótszym czasie.

Istnieją problemy metodologiczne w uzyskaniu odpowiednich danych dotyczących teratogenności u ludzi. Czynniki genetyczne lub sama padaczka mogą być bardziej istotne w powstawaniu wad wrodzonych niż stosowanie leków.

Ogromna większość matek przyjmujących leki przeciwdrgawkowe rodzi zdrowe dzieci. Należy zwrócić uwagę, że leków przeciwdrgawkowych nie należy odstawiać u pacjentów, u których produkt jest podawany w celu zapobiegania ciężkim napadom padaczkowym, ze względu na duże prawdopodobieństwo wywołania napadów padaczkowych z towarzyszącym niedotlenieniem tkanek i narządów oraz zagrożeniem życia. W indywidualnych przypadkach, gdy ciężkość oraz częstość napadów padaczkowych jest taka, że odstawienie leczenia nie spowoduje poważnego zagrożenia dla pacjentki, można rozważyć przerwanie leczenia przed zajściem w ciążę lub w czasie ciąży, choć nie ma pewności, że nawet niewielkie napady padaczkowe nie stanowią zagrożenia dla rozwijającego się zarodka lub płodu.

Fenytoina może jednak niekiedy powodować wady wrodzone u potomstwa pacjentek z padaczką, dlatego produktu nie należy stosować jako leku pierwszego rzutu podczas ciąży, zwłaszcza we wczesnej ciąży, chyba, że w opinii lekarza potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Oprócz doniesień o zwiększonej częstości wad wrodzonych, takich jak rozszczep wargi/podniebienia oraz wady serca u dzieci, których matki podczas ciąży przyjmowały fenytoinę oraz inne leki przeciwdrgawkowe, ostatnio pojawiły się doniesienia o płodowym zespole hydantoinowym. Objawy zespołu hydantoinowego obejmują zahamowanie rozwoju płodu, małogłowie oraz niedorozwój umysłowy u dzieci, których matki przyjmują fenytoinę, barbiturany, alkohol lub trimetadion. Wymienione objawy są ze sobą powiązane i często towarzyszą opóźnionemu rozwojowi wewnątrzmacicznemu płodu spowodowanemu innymi przyczynami.

Istnieją pojedyncze doniesienia o nowotworach złośliwych, łącznie z neuroblastomą, u dzieci, których matki otrzymywały fenytoinę podczas ciąży.

U pewnego odsetka pacjentek podczas ciąży obserwowano częstsze napady padaczkowe z powodu zaburzonego wchłaniania lub metabolizmu fenytoiny.

Okresowe oznaczanie stężenia fenytoiny w surowicy jest szczególnie zalecane u kobiet ciężarnych leczonych z powodu padaczki, jako wskazówka do odpowiedniego dostosowania dawkowania. Jednak po porodzie będzie prawdopodobnie wskazany powrót do dawki stosowanej pierwotnie.

U noworodków, których matki w czasie ciąży przyjmowały fenytoinę, obserwowano w ciągu pierwszych 24 godzin po urodzeniu powikłania krwotoczne. Może temu zapobiec (lub skorygować) podawanie witaminy K. Zaleca się podawanie witaminy K matce przed porodem oraz niemowlęciu po urodzeniu.

Karmienie piersią przez kobiety przyjmujące produkt Epanutin parenteral nie jest zalecane, ponieważ fenytoina w niewielkim stopniu wydzielą się do mleka matki.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

W początkowym okresie stosowania fenytoiny albo, gdy produkt jest przyjmowany w większych dawkach i (lub) w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego, zdolność reagowania na bodźce może być upośledzona w takim stopniu, że niezależnie od choroby podstawowej, może dojść do pogorszenia zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Dotyczy to szczególnie takich sytuacji, gdy pacjent jednocześnie spożywa alkohol.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Objawy toksyczności są związane z depresją układu sercowo-naczyniowego oraz ośrodkowego układu nerwowego.

##### *Zaburzenia układu nerwowego:*

Najczęstsze objawy występujące podczas leczenia fenytoiną, zazwyczaj zależne od dawki. Należą do nich: oczopląs, beztład ruchowy, niewyraźna mowa, zaburzona koordynacja, splątanie, parestezje, ospałość oraz zawroty głowy, bezsenność, przemijająca nerwowość, drżenie mięśni oraz bóle głowy; senność, rzadkie przypadki dyskinez indukowanych fenytoiną, w tym płasawicy, dystonii, drżenia oraz grubofaliste trzępotanie rąk (podobne do tych wywoływanych przez fenotiazynę oraz inne leki neuroleptyczne); obwodowa polineuropatia czuciowa (obserwowana głównie u pacjentów długotrwale przyjmujących fenytoinę); napady toniczne, zaburzenia smaku.

##### *Zaburzenia serca:*

Niedociśnienie, ciężkie reakcje kardi toksyczne oraz przypadki zgonów z depresją przewodnictwa przedsionkowego i komorowego oraz migotaniem komór;  
Ciężkie powikłania występują najczęściej u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów ciężko chorych.

##### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Zaburzenia czynności układu oddechowego z zatrzymaniem akcji oddechowej włącznie, zapalenie płuc.

##### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Reakcje nadwrażliwości, anafilaksja, miejscowe podrażnienie, stan zapalny oraz tkliwość; martwica oraz oddzielanie tkanki martwiczej od tkanki zdrowej po wstrzyknięciu podskórnym lub okołonaczyniowym (unikając wstrzyknięć podskórnych i okołonaczyniowych).

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Wysypka płonnicopodobna lub odropodobna (najczęściej odropodobna); rzadziej pozostałe rodzaje zapalenia skóry; cięższe objawy (mogą mieć skutek śmiertelny): pęcherzowe, złuszczone lub plamiste zapalenie skóry, toczень rumieniowaty, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica rozplywno-toksyczna naskórka.

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*

Rzadkie przypadki chorób układu krwiotwórczego, również ze skutkiem śmiertelnym. Małopłytkowość, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza oraz niedokrwistość aplastyczna z zahamowaniem czynności szpiku lub bez zahamowania czynności szpiku; makrocytoza oraz niedokrwistość megaloblastyczna (na ogół reagujące na leczenie kwasem foliowym); często powiększenie węzłów chłonnych (miejscowe lub uogólnione), w tym łagodny przerost węzłów chłonnych, rzekomy chłoniak, chłoniak oraz choroba Hodgkina (powiększenie węzłów chłonnych wskazuje na konieczność odróżnienia tego stanu chorobowego od innych rodzajów zaburzeń węzłów chłonnych. Zajęcie węzłów

chłonnych może występować z objawami przypominającymi chorobę posurowiczą, takimi jak np. gorączka, wysypka i zaburzenia czynności wątroby).

We wszystkich przypadkach powiększenia węzłów chłonnych wskazane jest prowadzenie długotrwałej obserwacji oraz podjęcie wszelkich działań zmierzających do osiągnięcia kontroli napadów za pomocą innych leków przeciwpadaczkowych.

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Nudności, wymioty, zaparcia; toksyczne zapalenie wątroby oraz uszkodzenie wątroby.

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

Zgrubienie rysów twarzy, powiększenie ust, przerost dziąseł; nadmierne owłosienie; zapalenie wielostanowe. Rzadko - choroba Peyroniego oraz przykurcz Dupuytrena.

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

Zespół nadwrażliwości, w rzadkich przypadkach prowadzący do zgonu (objawy obejmują m.in. bóle stawów, eozynofilię, gorączkę, zaburzenia czynności wątroby, powiększenie węzłów chłonnych i wysypkę); toczeń rumieniowaty układowy; guzkowe zapalenie okołotętnicze oraz zaburzenia immunoglobulin; sugerowany wzrost częstości występowania reakcji nadwrażliwości, w tym wysypki skórnej oraz hepatotoksyczności u czarnoskórych pacjentów.

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych:*

Śródmiąższowe zapalenie nerek.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dawka śmiertelna u dzieci nie jest znana. Średnią dawkę śmiertelną u dorosłych określa się na 2 do 5 gram. Do początkowych objawów należą oczopląs, ataksja oraz dyzartria. Do pozostałych objawów należą drżenie, hiperrefleksja, letarg, nudności, wymioty. W późniejszym czasie może dojść do śpiączki i niedociśnienia. Zgon spowodowany jest depresją układu oddechowego i krążenia.

Próby odniesienia stężenia leku w surowicy do działań toksycznych wykazały, że istnieje wyraźna zmienność osobnicza. Oczopląs w kierunku poziomym zazwyczaj występuje po dawce 20 mg/l, ataksja zaś przy dawce 30 mg/l, upośledzenie wymowy oraz letarg występują, jeśli stężenie leku w surowicy krwi wyniesie >40 mg/l, ale stwierdzano też brak objawów toksyczności przy stężeniu 50 mg/l.

Opisywano przypadek przyjęcia dawki przekraczającej 25-krotnie dawkę terapeutyczną, po której stężenie leku w surowicy krwi wynosiło >100 mg/l, i całkowity powrót do zdrowia

*Leczenie:*

Leczenie jest nieswoiste, ponieważ nie jest znane antidotum.

Należy uważnie monitorować czynność układu oddechowego i układu krążenia i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Można rozważyć zastosowanie hemodializy, ponieważ fenytoina nie wiąże się całkowicie z białkami osocza. Transfuzja wymienna była stosowana w leczeniu ciężkich zatruc u dzieci.

W przypadku objawów ostrego przedawkowania należy brać pod uwagę również inne środki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkohol.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne hydantoiny.

Kod ATC: N 03 AB 02

W badaniach na modelach zwierzęcych fenytoina skutecznie przerywała napady drgawkowe uogólnione, wystarczająco skutecznie przerywała napady częściowe oraz okazała się stosunkowo nieskuteczna w przerywaniu napadów mioklonicznych.

Wydaje się bardziej stabilizować niż podwyższać próg drgawkowy i raczej zapobiegać rozprzestrzenianiu się potencjałów drgawkowych, niż znosić pierwotne wyładowania w ognisku drgawkowym.

Mechanizm przeciwdrgawkowego działania fenytoiny nie został w pełni wyjaśniony, jednakże obejmuje on:

1. Działanie pozasynaptyczne prowadzące do zmniejszenia przewodnictwa kationów sodowych, zwiększenia aktywnego usuwania kationów sodu, hamowania powtarzalnego wyzwalania napadów i zmniejszenia torowania potężowego towarzyszącego napadom drgawkowym
2. Działanie postsynaptyczne prowadzące do wzrostu hamowania zachodzącego z udziałem GABA i obniżenia transmisji wzbudzenia synaptycznego
3. Działanie presynaptyczne w celu obniżenia napływu jonów wapniowych i blokowania uwalniania neuroprzekaźników.

### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu fenytoina jest obecna w płynach ustrojowych, w tym w płynie rdzeniowo-mózgowym.

Objętość dystrybucji fenytoiny wynosi 0,52 do 1,19 l/kg, fenytoina w dużym stopniu wiąże się z białkami (na ogół 90% u dorosłych). W osoczu fenytoina wiąże się szybko i odwracalnie z białkami, w tym w około 90% z albuminą. Okres półtrwania fenytoiny w osoczu u ludzi wynosi średnio 22 godziny (zakres 7 do 42 godzin).

Fenytoina jest metabolizowana w ponad 95%, głównym metabolitem jest glukuronian p-hydroksy-difenylohydantoiny. Obserwuje się krążenie wątrobowo-jelitowe tego metabolitu.

Fenytoina ulega hydroksylacji w wątrobie przez układ enzymatyczny, który może się nasycać. Niewielkie zwiększenie dawki leku może powodować bardzo znaczący wzrost stężenia leku w surowicy, jeśli stężenie to znajduje się w górnym zakresie stężeń terapeutycznych.

Parametry eliminacji również podlegają znacznej zmienności osobniczej. W związku z tym stężenie fenytoiny w surowicy po podaniu określonej dawki również podlega znacznej zmienności.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### a) Ostra toksyczność

Ostra toksyczność fenytoiny jest względnie mała po podaniu doustnym, większa po podaniu dożylnym, a największa po podaniu dootrzewnowym. W badaniach na szczurach maksymalna tolerowana dawka podawana doustnie wynosiła 2200 mg/kg masy ciała (mc.).

W badaniach na królikach, którym fenytoinę podawano dożylnie, LD<sub>50</sub> (LD – dawka letalna) wynosiła 125 mg/kg mc. Odpowiednio LD<sub>50</sub> w badaniach na psach wynosiła 90 mg/kg mc., dla myszy 146 mg/kg mc. a dla szczurów 162 mg/kg mc.

Patrz także punkt 4.9.

#### b) Toksyczność przewlekła

Badania dotyczące toksyczności przewlekłej wykazały, że przy podawaniu fenytoiny doustnie psom w dawce 110 mg/kg mc. na dobę, lek był dobrze tolerowany przez okres 3 do 6 miesięcy. Patrz także punkt 4.8.

#### c) Działanie mutagenne i karcynogenne

W kilku testach mutagenności fenytoiny nie stwierdzono takiego efektu jej podawania, jednak są dowody na to, że lek może powodować mutacje chromosomowe. Badania, w których uzyskano takie dane, były niskiej jakości i nie można dokonać ich ostatecznej interpretacji. W badaniach na myszach, którym fenytoinę podawano długotrwale, stwierdzono występowanie złośliwych oraz łagodnych zmian rozrostowych układu chłonnego. Nie wiadomo, czy takie działanie leku może występować u człowieka.

#### d) Wpływ leku na zdolność rozmnażania się i rozwój płodu

Fenytoina przechodzi przez barierę łożyskową, a jej stężenia w osoczu krwi płodu są podobne do stężeń w osoczu krwi matki. Lek ten kumuluje się w wątrobie płodu.

Częstość występowania wad rozwojowych po ekspozycji na fenytoinę w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego zależy od dawki leku. Z tego względu w ciąży zaleca się stosowanie leku w najmniejszej dawce, która zapobiega występowaniu drgawek, zwłaszcza w okresie od 20. do 40. dnia ciąży.

Typowymi wadami rozwojowymi, obserwowanymi w związku z ekspozycją na fenytoinę są: hipoplazja paznokci lub hipoplazja całego paliczka paznokciowego. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdrgawkowych, opisywano różnego rodzaju wady rozwojowe w związku z przyjmowaniem fenytoiny. W tych przypadkach pacjentki przyjmowały fenytoinę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi/barbituranami. Nie wiadomo, w jakim stopniu przyczyną tych wad była fenytoina. Jest możliwe, że na powstanie wspomnianych wad rozwojowych miały wpływ podstawowa choroba i (lub) czynniki genetyczne.

U noworodków, które były narażone na działanie fenytoiny przed urodzeniem, należy spodziewać się zmniejszenia aktywności czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K w pierwszych 12 godzinach życia. Opisywano występowanie krwotoków u tych noworodków.

Opisywano przypadki nerwiaka zarodkowego u dzieci, które były poddane ekspozycji na fenytoinę w okresie prenatalnym. Ze względu na małą liczbę takich przypadków aktualnie nie można wykazać związku przyczynowego między przyjmowaniem przez matkę fenytoiny, a rozwojem guza u dziecka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glikol propylenowy, etanol 96%, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Epanutin parenteral nie należy mieszać z innymi lekami ze względu na wytrącanie się kwasu fenytoinowego.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

5 ml ampułki z bezbarwnego neutralnego szkła typu I z białą opaską wskazującą miejsce przełamania ampułki zawierające 5 ml roztworu. Opakowanie zawiera 5 ampulek.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt Epanutin parenteral powinien zostać zużyty natychmiast po otwarciu. Produktu Epanutin parenteral nie należy mieszać z innymi roztworami, gdyż dochodzi wówczas do krystalizacji fenytoiny.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Więcej informacji, patrz punkt 4.2 oraz 6.2.

Nie należy stosować produktu w przypadku wytrącenia osadu lub zmętnienia roztworu w ampułce.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Parke-Davis GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, Niemcy

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

R/2043

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

16.02.1981/ 07.06.1999/ 17.08.2004/ 29.06.2005/ 16.12.2008

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**