# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епилан Д 50 mg/ml инжекционен разтвор

Epilan D 50 mg/ml solution for injection

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула 5 ml инжекционен разтвор съдържа 250 mg фенитоин натрий *(phenytoin sodium)* (съответстващи на 230 mg фенитоин) в стабилизиран воден разтвор.

Помощни вещества: Всяка ампула инжекционен разтвор съдържа етанол 96% v/v (421,0 mg на 5 ml).

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър, безцветен разтвор със стойност на pH 10,2 -12.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

* Статус епилептикус и серийни гърчове;
* Предотвратяване на гърчове в деня на неврохирургична интервенция и докато не е възможно орално приложение;
* Временно приложение при стабилизирани пациенти на орално лечение с фенитоин, когато пероралното приложение е невъзможно или неподходящо (напр. в деня на хирургична интервенция и за необходимия период от време, докато може да се възобнови оралното приложение).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

*Дозировка:*

* Статус епилептикус и серийни гърчове

*а) Възрастни и юноши над 12 годишна възраст'.*

Обичайната интравенозна начална доза за статус епилептикус е 15 до 20 mg/kg/телесно тегло. Инжектирането трябва да се извършва бавно, като скоростта не трябва да надвишава 50 mg/минута.

При персистиране на епилептичния статус, след 10 до 30 минути, може да се приложат интравенозно последващи дози от 5 mg/kg/телесно тегло до достигане на обща доза от

30 mg/kg. Оптимален терапевтичен ефект може да се постигне само с достатъчно висока

начална интравенозна доза на насищане (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

В случай, че състоянието може да се контролира с началната доза, поддържащата доза трябва да бъде в рамките на 6 mg/kg телесно тегло дневно.

*б) Деца до 12 годишна възраст:*

15 до 20 mg/kg телесно тегло в продължение на 30 минути (скорост на инжектиране <25 mg/минута).

Не се препоръчва бебета и малки деца до 2 години да се лекуват с Епилан Д инжекционен разтвор.

* Предотвратяване на гърчове в деня на неврохирургична интервенция и докато не е възможно перорално приложение:

*А) Възрастни и юноши над 12 годишна възраст:*

1 до 2 ампули Епилан Д инжекционен разтвор дневно (съответстващ на 3,5-7,5 mg/kg телесно тегло фенитоин), интравенозно, с максимална скорост 0,5 ml/min (съответстващо на 25 mg фенитоин за минута).

*Б) Деца до 12 годишна възраст:*

Дозата при деца се определя въз основа на възрастта и телесното тегло.

На децата до 12 годишна възраст трябва да се прилагат 5 до 6 mg/kg телесно тегло фенитоин. Скоростта на инжектиране трябва да се намали в зависимост от теглото и възрастта на отделното дете.

Пример: На дете с тегло 25 kg ще бъдат приложени 2,5 ml инжекционен разтвор (= 125 mg фенитоин) при дневна доза от 5 mg/kg телесно тегло и 3 ml инжекционен разтвор (= 150 mg фенитоин) при дневна доза от 6 mg/kg телесно тегло.

* Временно преминаване от орално на интравенозно приложение на фенитоин:

Поради високата орална бионаличност на фенитоин (приблизително 95%), краткотрайно преминаване от орално на интравенозно приложение на фенитоин може да се извърши, като се използват обичайните дневни дози. Скоростта на инжектиране не трябва да превишава 25 mg за минута.

* Пациенти с нарушена бъбречна функция:

При пациенти с бъбречно увреждане намаленият капацитет на свързване с албумина, а от там и по-високите нива на свободния фенитоин могат да доведат до развитие на токсични симптоми в ранен етап. Затова тези пациенти трябва да получават по-ниски дози под непрекъснато клинично наблюдение.

* Пациенти с нарушена чернодробна функция:

При пациенти с чернодробно увреждане намаленият капацитет на свързване с албумина, а от там и по-високите нива на свободния фенитоин могат доведат до токсични симптоми в ранен етап. Затова тези пациенти трябва да получават по-ниска доза под непрекъснато клинично наблюдение.

* Пациенти в старческа възраст (над 65 години):

При пациенти в старческа възраст намаленият капацитет на свързване с албумина, а от оттам и по-високите нива на свободния фенитоин могат да доведат до токсични симптоми в ранен етап. Освен това, при тази група пациенти би трябвало да се очаква намаляване на клирънса.

При пациенти в старческа възраст (над 65 години) се препоръчва дозата да се редуцира с около25% в сравнение с дозата при по-млади възрастни и непрекъснато да бъдат наблюдавани.

### Начин на приложение

Интравенозно приложение

Епилан Д инжекционен разтвор трябва да се прилага само интравенозно, тъй като при интрамускулно приложение абсорбцията е по-бавна и по-малко предвидима.

Трябва да се избягва подкожно и паравенозно инжектиране поради алкалния характер на Епилан Д инжекционен разтвор, което може да причини некроза на тъканите. След интравенозно приложение на фенитоин са наблюдавани раздразнения или възпаление на меките тъкани на мястото на инжектиране (със или без екстравазация). Раздразненията могат да варират от слаби усещания за болка до тъканна некроза и десквамация (вж. точки 4.4 и 4.8).

Епилан Д инжекционен разтвор не трябва да се смесва с други разтвори, тъй като фенитоин ще кристализира.

Трябва да се избягва аспириране на кръв за проверка на правилното позициониране на иглата, защото кръвта може да коагулира в спринцовката в резултат на алкална реакция и не трябва да се реинжектира. Интравенозното инжектиране трябва да се последва от инжектиране на стерилен физиологичен разтвор, за да се предотврати локално венозно възпаление.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към фенитоин, други хидантоини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
* тежко увреждане на кръвни клетки или гръбначния мозък;
* изразена хипотония (систолично кръвно налягане < 90 mmHg);
* синусова брадикардия (< 50 удара в минута);
* SA блок;
* Adams-Stokes синдром;
* синдром на болния синусов възел;
* AV блок втора и трета степен;
* през първите 3 месеца на инфаркт на миокарда и случаи на намален сърдечен дебит (левокамерен обем на изтласкване под 35%);
* кърмене.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Епилан Д инжекционен разтвор не трябва да се използва при:

* изразена сърдечна недостатъчност;
* белодробна недостатъчност;
* AV блок първа степен;
* предсърдно трептене, предсърдно мъждене.

При прилагане на високи дози необходими за лечението на статус епилептикус трябва да се обърне особено внимание на известните неврологични, сърдечни и съдови нежелани реакции, а пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за сърдечно-съдови симптоми и след овладяване на статус епилептикус.

Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации.

Интравенозното прилагане на Епилан Д инжекционен разтвор трябва да се провежда внимателно и да се съпровожда с мониториране на кръвното налягане и ЕКГ. Като предпазна мярка, трябва да има на разположение оборудване за реанимация при спешни случаи, Хемодинамичните нежелани реакции биха могли в значителна степен да се предотвратят посредством бавно прилагане на лекарствения продукт и, при необходимост, използване на достатъчни количества дигиталис. Възникналата синусова брадикардия като нежелана реакция от инжектирането на фенитоин може лесно да се коригира с атропин или орципреналин. Най- често отбелязваните нежелани реакции вследствие твърде бързото интравенозно инжектиране са хипотония, проводни нарушения на сърцето (брадикардия, AV блок от всички степени, асистолия, камерно мъждене) и/или свързани с ЦНС симптоми, особено при пациенти със сърдечно-белодробно заболяване или мозъчна склероза.

Фенитоин трябва да се използва особено внимателно при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. Необходимо е редовно проследяване на болния.

Изисква се внимание и при пациенти с хипотензия.

Има съобщения за евентуална връзка между фенитоин и развитието на лимфаденопатия (локална или генерализирана), включително доброкачествена хиперплазия на лимфните възли, псевдолимфом, лимфом и болест на Ходжкин. Въпреки че не е установена причинно- следствена връзка, появата на лимфаденопатия показва необходимостта от разграничаване на подобно състояние от друга патология на лимфните възли. Засягането на лимфните възли може да възникне с или без симптоми и признаци на серумна болест - напр. фебрилитет, обрив, увреждане на черния дроб. При всички случаи на лимфаденопатия се изисква продължително проследяване на пациента. По възможност, терапията на пациента трябва да се промени с друг антиконвулсант.

Употреба при пациенти с хипоалбуминемия: Фенитоин трябва да се използва особено внимателно при пациенти с намалени нива на албумина (хипоалбуминемия). По литературни данни количествата свободен (несвързан с плазмените протеини) фенитоин може да се повишат при ниски серумни нива на албумина, в резултат на което се намалява свързващия капацитет, докато серумните нива на общия фенитоин остават неповлияни. Повишаването на нивата на свободния фенитоин може да повиши риска от неврологични нежелани реакции (вж, 4.8).

Като се имат предвид отделни съобщения, при които фенитоин се свързва с обостряне на порфирия, трябва да се внимава при лечението на пациенти, страдащи от това заболяване.

По литературни данни комбинирането на фенитоин, краниална ирадиация и постепенно намаляване на кортикостероидите може да бъде свързано с развитието на еритема мултиформе и/или синдром на Stevens-Johnson, и/или токсична епидермална некролиза.

Има съобщения за хипергликемия, причинена от инхибиращия ефект на фенитоин върху отделянето на инсулин. Фенитоин може също да увеличи нивата на серумната глюкоза при пациенти с диабет.

При поява на макроцитоза или мегалобластна анемия, често е от полза провеждането на заместващо лечение с фолиева киселина. При добавяне на фолиева киселина към терапията с фенитоин е възможно намаляване на контрола на припадъците.

Биотрансформацията на фенитоин се извършва главно в черния дроб. При пациенти с нарушена чернодробна функция, пациенти в старческа възраст и пациенти, страдащи от сериозни заболявания могат да се появят признаци на токсичност по-рано отколкото при

останалите пациенти.

Има съобщения за случаи на остър хепатит, включително единични случаи на чернодробна недостатъчност. Тези случаи са свързани със синдром на свръхчувствителност, който се характеризира с фебрилитет, кожни реакции и лимфаденопатия, и обикновено възниква през първите два месеца от лечението. Други често съобщавани симптоми включват жълтеница, хепатомегалия, повишаване на серумните нива на трансаминазите, левкоцитоза и еозинофилия. Клиничното протичане на острата фенитоинова хепатотоксичност може да варира от бързо възстановяване до фатален изход. При пациенти с остри белези на чернодробна токсичност, прилагането на фенитоин трябва незабавно да се преустанови и не трябва по-късно да се възобновява.

Има съобщения за тежки кардиотоксични реакции, включително фатални, във връзка с нарушение на аурикуларната и вентрикуларна функция, и във връзка с аурикуларна фибрилация. Сериозни усложнения се наблюдават най-вече при пациенти в старческа възраст и тежко болни пациенти.

Пациентите с кожни реакции трябва да се свържат с лекуващия лекар.

При поява на сериозни кожни алергични реакции, прилагането на фенитоин трябва постепенно да се преустанови под лекарско наблюдение. Това се отнася и за появата на остеомалация, остеопороза, както и увреждане на функцията на костния мозък и на черния дроб.

Развитието на остеомалация се свързва с лечението с фенитоин; то се отдава на интерференцията на фенитоин с метаболизма на витамин D.

Лекарственият обрив с еозинофилия и системни симптоми (ЛОЕСС) е сериозна реакция на свръхчувствителност към лекарства, характеризираща се с кожен обрив, треска, уголемяване на лимфните възли и засягане на вътрешните органи. Случаи на ЛОЕСС са наблюдавани при пациенти, приемащи фенитоин.

Има съобщения за животозастрашаващи кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson (Stevens- Johnson syndrome, SJS) и токсична епидермална некролиза (Toxic epidermal necrolysis, TEN)) при употреба на фенитоин.

* Пациентите трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите и непрекъснато да бъдат наблюдавани за кожни реакции. Рискът от поява на SJS или TEN е най-голям през първите седмици от лечението;
* При наличие на симптоми и признаците на SJS или TEN (напр. прогресиращ кожен обрив, често с мехури или мукозни лезии) лечението с Епилан Д трябва да бъде преустановено;
* Най-добри резултати при овладяването на SJS и TEN се постигат с ранна диагноза и преустановяване приема на всяко подозирано лекарство. Ранното преустановяване на приема е свързано с по-добра прогноза;
* Ако пациентът развие SJS или TEN при употреба на Епилан Д инжекционен разтвор, при този пациент никога не трябва да се започва отново лечение с Епилан Д инжекционен разтвор.

Локална токсичност (включително синдром на пурпурната ръкавица):

На мястото на инжектиране се появява раздразнение и възпаление на меките тъкани, със или без екстравазация на фенитоин, приложен интравенозно. Има съобщения за оток, промяна на цвета и болка дистално на мястото на инжектиране (описани като „синдром на пурпурната ръкавица") след интравенозно инжектиране на фенитоин в периферен съд. Раздразнението на меките тъкани може да варира от слаба болезненост до обширна некроза и лющене на кожата. В някои случаи синдромът се появява само няколко дни след инжектиране. Симптомите могат да изчезнат спонтанно, но има и случаи на кожна некроза и исхемия на крайниците, което е наложило интервенции като фасциотомия, кожни присадки и в редки случаи - ампутация. Трябва да се избягва неподходящо приложение, включително подкожна и периваскуларна инжекция (вж. точки 4.2 и 4.8).

При по-леки обриви (морбилиформени или скарлатиноформени обриви), може да се има предвид продължаване на лечението след пълно отзвучаване на симптомите. След това, при повторна поява на кожните симптоми, всяко по-нататъшно лечение с фенитоин е противопоказано. Ако кожните реакции са ексфолиативни, тромбопенични или булозни, или има подозрения за лупус еритематозуз, синдром на Stevens-Johnson, или токсична епидермална некролиза, всяка бъдеща употреба на фенитоин трябва да се избягва и да се има предвид провеждане на алтернативно лечение (вж. по-горе и точка 4.8).

В публикуваната литература се предполага, че може да има повишен, въпреки все още рядко, риск от реакции на свръхчувствителност, включително кожен обрив, SJS, TEN, хепатотоксичност и синдром на свръхчувствителност към антиконвулсант (Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome, AHS) (вж. по-долу) при чернокожи пациенти.

Ограничените данни за пациенти с азиатски произход, лекувани с вещества, които могат да предизвикат SJS/TEN (включително фенитоин) предполагат, че наличието на човешки левкоцитен антиген - В\* 1502 ( Human leukocyte antigen, HLA-B\*1502), наследен алелен вариант на HLA-B ген, може да е рисков фактор за развитие на SJS/TEN. Следователно, ако за пациентите се знае, че са позитивни за HLA-B\*1502, употребата на фенитоин трябва да се има предвид, само ако се счита, че ползите надвишават риска.

Синдромът на свръхчувствителност към антиконвулсант (AHS) е рядък лекарствено индуциран мултиорганен синдром, който е потенциално фатален и се появява при някои пациенти, приемащи антиконвулсантно лекарство. Той се характеризира е треска, обрив, лимфаденопатия и друга мултиорганна патология, често чернодробна. Механизмът е неизвестен. Интервалът между първата лекарствена експозиция и симптомите обикновено е 2-4 седмици, но има съобщения и при отделни пациенти, получаващи антиконвулсанти в продължение на 3 и повече месеца.

Пациентите с по-висок риск от развитие на AHS включват пациенти със семейна анамнеза за AHS или които са имали в миналото този синдром, както и имуносупресирани пациенти. Синдромът е по-тежък при сенсибилизирани преди това пациенти. Ако даден пациент е диагностициран е AHS, спрете приема на фенитоин и вземете подходящи помощни мерки.

Алергичните реакции или реакциите на свръхчувствителност може да наложат незабавно заместване на терапията с фенитоин с друго алтернативно лечение. В тези случаи трябва да се използва друг противоепилептичен продукт, който не е от групата на хидантоините.

Фенитоин не е ефективен в състояние на безсъзнание или за предотвратяване и лечение на фибрилни гърчове.

В случай, че пациентите страдат както от тонично-клонични гърчове (Grand mal), така и от абсентни припадъци (Petit mal), обикновено е необходимо провеждане на комбинирано антиепилептично лечение.

Фенитоин не е подходящ за лечение на гърчове в резултат на хипогликемия или други метаболитни причини. Най-важна е внимателната диагноза.

Фенитоин може да провокира или да влоши абсансите и миоклоничните гърчове.

По време на лечение с фенитоин трябва да се избягва употребата на сънотворни средства.

Серумните нива на фенитоин, поддържани над оптималния интервал могат на предизвикат състояния на обърканост, разглеждани като ,делириум”, „психоза" или „енцефалопатия”, или, рядко, необратима церебрална дисфункция. Следователно, при първия признак на остра токсичност, трябва да бъдат определени серумните нива на лекарството. Редуциране на дозата на фенитоиновата терапия е показано, ако серумните нива са прекадено високи. Ако симптомите остават, препоръчва се прекратяване на лечението с фенитоин.

По възможност, преминаването на пациента към лечение с алтернативна лекарствена форма на фенитоин трябва да става, като се проследяват плазмените концентрации на фенитоин.

При пациентите с генетично обусловена забавена хидроксилация може да се развият симптоми на предозиране, дори и при прилагане на средни дози. Показано е намаляване на дозата при мониториране на плазмените концентрации.

Бързото интравенозно инжектиране може да стимулира появата на преходни симптоми, като замаяност, повръщане и сухота в устата. Тези прояви обикновено са в резултат от много високи плазмени концентрации на фенитоин. Серумните нива, обаче, обикновено бързо се понижават, ако пациентите не са приемали преди това фенитоин.

Появата на дозозависими нежелани реакции е показание за преоценка на терапията инамаляване на дозата с оглед предотвратяване на токсичност. Известни дозозависими нежелани реакции са диплопия, нистагъм, диспнея, интерстициална пневмония, белодробни инфилтрати стомашни оплаквания, констипация, атаксия, увеличаваща се раздразнителност, безсъние, моторна хиперактивност, пасивен тремор с много голяма честота, замаяност, дискинезия, дизартрия, умора, проблеми с паметта и нарушения на интелектуалния капацитет.

Внезапното прекъсване на лечението с фенитоин при болни с епилепсия може да провокира появата на припадъци или статус епилептикус. При необходимост от незабавно преустановяване на употребата на фенитоин поради алергична реакция, лечението трябва да се продължи с друг противоепилептичен продукт, който не е от групата на хидантоините.

За суицидна идеация и поведение се съобщава при пациенти, лекувани с

антиепилептични средства при няколко показания. Мета-анализ на рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарства също показва слабо увеличаване на риска от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск е неизвестен и наличните данни не изключват възможността от увеличен риск за фенитоин.

Затова пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на суицидна идеация и поведение, и да се обсъди подходящо лечение. Пациентите (и тези, които обгрижват пациентите) трябва да бъдат предупредени да потърсят съвет от лекар при поява на признаци на суицидна идеация и поведение.

След преминаване на орално лечение с фенитоин, пациентите трябва редовно да се проследяват (през първите 3 месеца всеки месец, след което на шестмесечни интервали). Контролът трябва да включва проследяването на плазмените нива на фенитоин, кръвната картина, някои чернодробни показатели (GOT, GPT, гама-GT), алкалната фосфатаза и при деца - функцията на щитовидната жлеза.

Постоянно умерено намаленият брой на левкоцитите установен при редовния контрол на кръвната картина и изолирано повишаване на гама-GT не изисква преустановяване на лечението.

Пациентите трябва да бъдат предупредени да не употребяват алкохол по време на терапията с фенитоин, тъй като по време на лечението с антиконвулсанти може да се появи алкохолна непоносимост. Приемът на прекалено голямо количество алкохол (остро алкохолно отравяне) може да увеличи серумните нива на фенитоин, докато хроничната злоупотреба с алкохол може да намали нивата на фенитоин.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че трябва да приемат други лекарства или храни, съдържащи алкохол само след консултация с техния лекар.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани за важността на устната хигиена, за да се сведе до минимум риска от гингивална хиперплазия и последващи оплаквания.

Употребата на този лекарствен продукт може да стане причина за положителни резултати при антидопинг тестове.

Този лекарствен продукт съдържа 421 mg етанол 96% в една ампула.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol на 5 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При едновременно приложение на фенитоин със следните лекарствени продукти е възможно взаимно повлияване (повишаване или намаляване) на плазмените концентрации: Барбитурати, пропоксифен, салицилати, фенилбутазон, метилфенидат, трициклични психотропни вещества, халотан, хлорамфеникол, доксициклин, рифампицин, циклозерин, аминосалицилова киселина, изониазид, кортикостероиди, инсулин, верапамил, метотрексат, антикоагуланти като дикумарол, султиам, примидон, бензодиазепини, валпроат, карбамазепин дисулфирам и алкохол.

1. **Серумните нива на фенитоин може да се повишат от (измежду другите):**

Консумация на алкохол, дикумарол, дисулфирам, метилфенидат, омепразол, тиклопидин и вилоксазин, както и от следните групи вещества:

|  |  |
| --- | --- |
| **Група вещества** | **Вещества от тази група (напр.)** |
| Аналгетици/антиревматици | Азапропазон, фенилбутазон, салицилати |
| Анестетици | Халотан |
| Антибиотици | Хлорамфеникол, еритромицин, изониазид, сулфонамиди |
| Антиконвулсанти | Фелбамат, сукцинимиди, султиам |
| Антимикотици | Амфотерицин В, флуконазол, кетоконазол, миконазол, итраконазол |
| Антинеопластични вещества | Флуороурацил |
| Бензодиазепини/психотропни | Хлордиазепоксид, диазепам, дисулфирам, метилфенидат, тразодон, вилоксазин |
| Блокери на калциевитеканал и/сърдечносъдови средства | Амиодарон, дикумарол, дилтиазем,нифедипин, тиклопидин |
| Н2-блокери | Симетидин |
| Хормони | Естрогени |
| Орални противодиабетични средства | Толбутамид |
| Инхибитори на протонната помпа | Омепразол |
| Инхибитори на обратното захващане на серотонина | Флуоксетин, флувоксамин, сертралин |

1. **Серумните нива на фенитоин може да се понижат от:**

Антибиотици/флуорхинолони (като ципрофлоксацин и рифампицин), хронична злоупотреба с алкохол, диазоксид, резерпин, сукралфат, теофилин, вигабатрин и примидон. Молиндоновият хидрохлорид съдържа калциеви йони, които оказват влияние на абсорбцията на фенитоин. За да се предотврати нарушаване на абсорбцията, не трябва да се прилагат едновременно лекарствени продукти, съдържащи калций (включително антиацидни средства) и фенитоин.

Едно проучване за фармакокинетични взаимодействия с орален нелфинавир и фенитоин показва редуциране на стойностите на площта под кривата (AUC) с 29% за общ фенитоин и с 28% за свободен фенитоин. Затова, по време на едновременното приложение на нелфинавир трябва да се проследяват плазмените нива на фенитоин, тъй като нелфинавир може да понижи плазмените нива на фенитоин.

1. **Серумните нива на фенитоин може да се повишат или понижат от:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Група вещества** | **Вещества от тази група (напр.)** |
| Антибиотици | Ципрофлоксацин |
| Антиконвулсанти | Карбамазепин, фенобарбитал, натриев валпроат, валпроева киселина |
| Антинеопластични средства |  |
| Бензодиазепини-фенотиазини психотропни вещества | Хлордиазепоксид Диазепам |

Също така, не може да се предвидят ефектите на фенитоин върху серумните нива на карбамазепин, фенобарбитал, валпроева киселина и натриев валпроат.

1. **Трицикличните антидепресанти** може да отключат появата на припадаци при чувствителни пациенти; в такъв случай трябва да се адаптира дозата на фенитоин. Това обаче не може да се приеме за взаимодействие в тесния смисъл.
2. **Вещества, серумните нива и/или ефектите на които може да се променят от фенитоин:**

Клозапин, кортикостероиди, кумаринови антикоагуланти, циклоспорин, диазоксид, фуроземид, ламотригин, пароксетин, теофилин и витамин D, както следните групи вещества:

|  |  |
| --- | --- |
| **Група вещества** | **Вещества от тази група (напр.)** |
| Антибиотици | Доксициклин, празиквантел, рифампицин, тетрациклини |
| Антиконвулсанти | Ламотригин |
| Антимикотици | Азоли |
| Антинеопластични средства | Тенипозид |
| Блокери на калциевитеканал и/сърдечносъдови средства | Дигитоксин, никардипин, нимодипин, хинидин, верапамил |
| Диуретици | Фуроземид |
| Хормони | Естрогени, орални контрацептиви |
| Невромускулни блокери | Алкуроний, панкуроний, векуроний |
| Наркотични аналгетици | Метадон |
| Орални противодиабетични средства | Хлорпропамид, глибурид, толбутамид |
| Психотропни средства/антидепресанти | Клозапин, пароксетин, сертралин |

*Взаимодействие с разтвори за парентерално хранене/хранителни добавки*

По литературни данни, пациентите, приемащи разтвори за парентерално хранене и/или някои хранителни добавки, може да са с по-ниски серумни нива на фенитоин от очакваните. По тази причина не се препоръчва едновременното приложение на фенитоин с парентерално хранене. При тези пациенти може да се наложи по-честа проверка на фенитоиновите нива.

*Взаимодействие с лабораторни изследвания*

Фенитоин може да намали плазмените нива на белтьчно-свързания йод (PBI), което да доведе до по-ниски от нормалните стойности на дексаметазоновия и метирапоновия тест.

Фенитоин може да повиши серумните нива на глюкозата, алкалната фосфатаза и гамаглутамилтранспептидазата (GGT). Може също така да взаимодейства с кръвните тестове за калций и глюкоза.

Във връзка с евентуално взаимодействие с метаболизма на фолиева киселина, витамин D и витамин B6 ce препоръчва профилактичен прием на препарати, съдържащи тези витамини.

Много от потенциалните взаимодействия, посочени по-горе по отношение на фенитоин не се проявяват при краткотрайно приложение на Епилан Д инжекционен разтвор.

При пациенти на антикоагулантно лечение се препоръчва редовен контрол на международното нормализирано отношение (INR).

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Тъй като честотата на случаите с малформации е дозозависима, по време на бременност е необходимо използване на минималната ефективна доза за контрол на припадъците. Това е особено важно между 20 и 40 ден на бременността.

По време на бременност трябва да се избягва комбинирането на фенитоин с други антиепилептици или лекарствени продукти, тъй като рискът от малформации е повишен при провеждане на комбинирано лечение.

По-голяма част от майките на лечение с антиконвулсантно лекарство раждат нормални бебета Важно е да се отбележи, че антиконвулсантните лекарства не трябва да се прекъсва при пациентки, при които лекарството е назначено за предотвратяване на големи припадъци, поради голяма вероятност за внезапно изпадане в епилептичен статус с придружаваща хипоксия и опасност за живота. В отделни случаи, където тежестта и честотата на епилепсия са такива, че отнемането на лекарството не представлява сериозна опасност за пациентката, може да се обсъди спиране на лекарството преди и по време на бременността, въпреки че не може да се каже със сигурност дали, дори и малки, припадъците не представляват някаква опасност за ембриофеталното развитие. Лекуващият лекар трябва да вземе под внимание това, когато лекува и съветва бременни пациентки.

Освен съобщенията за увеличена честота на конгениталните малформации като „заешка устна” и сърдечни малформации при деца на жени, получаващи фенитоин или други антиепилептични лекарства, има съобщения и за фетален хидантоинов синдром. Той се състои в пренатален растежен дефицит, микроенцефалия и ментален дефицит при деца, родени от майки, които са приемали фенитоин, барбитурати, алкохол или триметадион. Тези характеристики, обаче, са взаимно обусловени и често се свързват с интраутеринно забавяне на растежа поради други причини.

Има отделни съобщения за злокачествени заболявания, включително невробластома, при деца, чиито майки са получавали фенитоин по време на бременността.

Увеличаване честотата на припадъците по време на бременността настъпва при значителен брой пациентки поради нарушена абсорбция или метаболизъм на фенитоин.

Плазмените нива на фенитоин се понижават по време на бременност и отново се повишават до нивата преди бременността веднага след раждането.

Затова се препоръчва редовна проверка на лекарствената терапия чрез проследяване на плазмените нива на фенитоин и ЕЕГ от ранен етап на бременността (особено между 2-тия и 40- тия ден) и след раждането. Вероятно в периода след раждането ще бъде показано връщане към първоначалната доза.

Има съобщения за неонатални дефекти в кръвосъсирването през първите 24 часа при бебета, родени от майки с епилепсия, получаващи фенобарбитал и/или фенитоин. Профилактичното назначаване на витамин К на майката по време на последните няколко седмици от бременността и на новороденото може да от полза за предотвратяване на неонатално кървене. Важно е жените с детероден потенциал да бъдат информирани за необходимостта от внимателно планиране и проследяване на бременността. Те също трябва да бъдат предупредени, че ефикасността на оралните контрацептиви може да бъде намалена (вж, точка 4.5).

### Кърмене

Тъй като малки количества фенитоин се екскретират в кърмата, кърменето трябва да бъде преустановено преди лечението, Концентрацията на фенитоин в кърмата е около една трета от плазмените нива на майката.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Епилан Д инжекционен разтвор повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. По-специално, в началото на лечението с фенитоин, при прилагане на по-високи дози и/или когато фенитоин се комбинира с други лекарства, които оказват влияние върху централната нервна система, реактивността на пациента може да бъде повлияна така, че да се наруши способността за шофиране или работа с машини. Това се отнася особено за комбинация с алкохол.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Много чести (≥1/10)

Чести (≥1/100 до<1/10)

Нечести (≥1 /1 000 до <1/100)

Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)

Много редки (<1/10 000)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Свързани с дозата нежелани реакции възникват при около една трета от пациентите, лекувани с фенитоин, най-често при плазмени концентрации над 20 μg/ml. Честотата им нараства при по- високи плазмени нива и при комбинирано лечение. Тези реакции обикновено са обратими и рядко (при около 0,7% от пациентите) налагат преустановяване на лечението.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

**Редки:** промени в броя на кръвните клетки (напр. левкопения).

Рядко са наблюдавани сериозни увреждания на кръвотворните органи и костния мозък, в единични случаи с фатален изход. Тези нарушения включват мегалобластна анемия, агранулоцитоза, тромбоцитопения, гранулоцитопения, панцитопения със или без потискане на костния мозък, макроцитоза и апластична анемия, и възникват преди всичко след продължително перорално лечение и високи плазмени концентрации.

**С неизвестна честота:** Съобщава се за случаи на лимфаденопатия, включително доброкачествена хиперплазия на лимфните възли, псевдолимфом, лимфом, болест на Ходжкин и спленомегалия.

Има литературни данни, че фенитоин може да предизвика остри пристъпи на порфирия.

*Нарушения на имунната система*

**С неизвестна честота**: анафилактоидни реакции, анафилаксия, синдром на свръхчувствителност (който може да включва, но не се ограничава до симптоми като артралгия, еозинофилия, треска, чернодробна дисфункция, лимфаденопатия или обрив), нодозен периартерит лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (ЛОЕСС, вж. точка 4.4), и нарушения на имуноглобулините.

*Нарушения на метаболизма и храненето*

При продължително приложение на високи дози: безапетитие, загуба на тегло.

При чувствителни пациенти или болни с нарушение на калциевия метаболизъм (повишена алкална фосфатаза) може да се развие остеомалация, която се повлиява добре от прилагане на витамин D, Възможно е, особено при деца, увреждане на функцията на щитовидната жлеза.

*Психични нарушения:*

**Чести:** ментална обърканост (дозозависима).

**Нечести:** безсъние, преходно нервно напрежение, моторна хиперреактивност

(всички в повечето случаи дозозависими).

**С неизвестна честота:** преходни психози (преходни синдроми), умора или увеличаваща се раздразнителност (в повечето случаи дозозависима), делириозни състояния.

*Нарушения на нервната система*

Най-често срещаните нежелани реакции, наблюдавани при лечение с фенитоин са тези, които засягат централната нервната система. Обикновено те са дозозависими.

**Чести:** атаксия, говорни нарушения, нарушена координация.

**Нечести:** световъртеж, главоболие, парестезии, сънливост.

**Много редки:** предизвикани от фенитоин дискинезия, включително хорея, дистония,

тремор и астериксис, подобни на ефектите, предизвикани от фенотиазин и други невролептици.

**С неизвестна честота:** пасивен тремор с много голяма честота (в повечето случаи дозозависим), временна хемипареза, еластична парализа, миоклония. нарушение на паметта и нарушен интелектуален капацитет (и двете дозозависими).

След дълги години на хронична орална употреба може да се появи предимно сензорна полиневропатия.

Продължителното прилагане на много високи дози може да доведе до апатия, седираност, нарушения на възприятията и съзнанието.

*Нарушения на очите*

**С неизвестна честота**: Като дозозависими нежелани реакции може да се появят диплопия и нистагъм. При по-продължителна употреба на много високи дози: втренчен поглед.

*Сърдечни нарушения*

**Редки:** Описани са случаи (особено при интравенозно приложение) на

асистолия поради потискане на синусовия възел, блокиране на провеждането и потискане на камерното изтласкване при наличие на пълен AV блок.

При болни с предшестващи нарушения на сърдечния ритъм може да се усилят аритмичните ефекти (промени във или увеличаване на аритмията), което да доведе до тежко увреждане на сърдечната функция и дори до спиране на сърцето.

**Много редки:** камерно мъждене, миокардит.

*Съдови нарушения*

**С неизвестна честота**: понижаване на кръвното налягане със или без брадикардия.

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

**С неизвестна честота:** дозозависимо потискане на дишането, диспнея, интерстициална пневмония, белодробни инфилтрати.

*Стомашно-чревни нарушения*

**Нечести:** промени във вкуса, стомашни оплаквания и запек като дозозависими

нежелани реакции.

При продължително приложение на много високи дози: повръщане, безапетитие.

*Хепатобилиарни нарушения*

**Нечести:** токсичен хепатит, чернодробно увреждане.

**С неизвестна честота:** нарушения на чернодробната функция.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

**Чести:** морбилиформен обрив, дерматит.

**Нечести:** дерматологични реакции, понякога съпроводени с треска, като

скарлатиноформени и морбилиформен и обриви, хипертрихоза, хирзутизъм и хлоазма.

**Много редки:** Има съобщения за тежки кожни нежелани реакции (ТКНР) - синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епцдермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.4); булозен, ексфолиативен или тромбопеничен дерматит и лупус еритематозус.

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

**Нечести:** гингивална хиперплазия, загрубяване на чертите на лицето, уголемяване

на устните, контрактура на Дюпюитрен, болест на Пейрони.

**С неизвестна честота:** Има съобщения за намалена костна минерална плътност, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти, подложени на продължително лечение с фенитоин. Механизмът по който фенитоин повлиява костния метаболизъм не е установен.

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

При интравенозно приложение на по-голямо количество Епилан Д инжекционен разтвор има риск от развитие на флебит и дори на т.нар. „синдром на пурпурната ръкавица” (прогресиращ оток, промяна на цвета на кожата, болка) и алкалоза (разтворът е силно алкален).

Трябва да се избягва паравенозно инжектиране (вж. точки 4.2 и 4.4).

Локално дразнене, съпроводено с усещане за болка и парене, възпаление, прогресиращо до некроза на мястото на инжектиране.

*Изследвания*

Повишаване на гама-GT или алкалната фосфатаза.

Педиатрична популация

Профилът на нежеланите лекарствени реакции по принцип е подобен при деца и при възрастни. При деца и при пациенти с лоша устна хигиена се появява по-често хиперплазия на венците.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

### *Симптоми:*

Началните симптоми на остро предозиране са нистагъм, атаксия и дизартрия. При по-тежки случаи на интоксикация пациентът може да изпадне в кома; възможно е да възникнат загуба на зенични рефлекси, хипотония и епилептични припадъци. Възможен е фатален изход поради централно потискане на дишането. Средната летална (остра) доза при възрастни се определя на 2-5 грама фенитоин.

В случай на остро предозиране, трябва да се има предвид възможно присъствие на други депресанти на ЦНС, включително алкохол.

*Лечение на остра интоксикация:*

Лечението е неспецифично, тъй като няма известен антидот. Публикуваните досега случаи на предозиране показват, че хемодиализата, перитонеалната диализа, пълното обменно кръвопреливане или форсираната диуреза са с ограничен ефект поради това, че фенитоинът се свързва в голяма степен (90%)с протеините и е слабо разтворим във вода. Препоръчва се провеждане на интензивна обща терапия и поддържащи мероприятия без процедури на специфична детоксификация. Препоръчва се проследяване на серумните нива. Възможно е плазмените концентрации на фенитоин да продължат да се покачват за известно време, дори след прекратяване приема на веществото. Поради нелинеарната кинетика на фенитоин, неговият биологичен полуживот е по-голям от 60 часа при високи плазмени нива и около 20 часа при ниски плазмени концентрации.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепелептици, хидантоинови производни. АТС код; N03A В02

*Механизъм на действие, фармакодинамични ефекти*

Фенитоинът действа, като намалява възбудим остта на възбудимите структури (нерви, мускули) чрез мембранна стабилизация (хиперполяризация) и чрез стимулиране генерирането на инхибиторни импулси посредством невротрансмитерната система (GABA). В същото време, фенитоинът действа като компетитивен антагонист на мястото на дигиталисовите рецептори на миокарда.

Антиконвулсантното действие на фенитоина се дължи главно на инхибиране на кортикалния и субкортикалния поток от импулси, произхождащи от епилептичното огнище в мозъка.

*Педиатрична популация*

Няма налични данни, които да покажат, че фармако динамичните свойства при децата се различават от тези при възрастните.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Разпределени*е*

Фенитоин се разпределя бързо във всички тъкани. След интравенозно инжектиране сходни концентрации в плазмата и мозъка се достигат в рамките на няколко минути.

10 до 20 минути след еднократно интравенозно инжектиране на 3 mg/kg или 250 mg фенитоин, се достигат средни плазмени концентрации от около 5 mg/1. При инфузия на фенитоин 750- 100 mg дневно може да се достигнат по-високи плазмени концентрации от около 20 mg/l.

Около 90% от фенитоина се свързва с плазмените протеини, предимно с албумина. Ако пациентът има ниски нива на албумин, напр. при хранителен недоимък, чернодробно или бъбречно заболяване, процентът на свободния фенитоин се увеличава.

Фенитоинът свободно преминава през плацентарната бариера, като нивата в майчината и феталната кръв са балансирани.

### Биотрансформация, елиминиране

Повече от 95% от фенитоина се биотрансформира. Той се метаболизира в черния дроб до 5-(р- хидроксифенил)-5-фенилхидантоин, конюгиран с глюкуронова киселина с последваща елиминация от организма през бъбреците посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция.

Кинетиката на фенитоина е дозозависима. Тъй като елиминацията на фенитоина следва сатурационна кинетика, полуживотът зависи от серумните нива. Той варира между 20 и 60 часа, но обикновено е по-кратък при деца и по-дълъг при недоносени и други новородени, както и след прилагане на токсични дози. Терапевтичните граници на плазмените концентрации са обикновено между 10 и 20 μg/ml; концентрации над 25 μg/ml може вече да са токсични.

Само около 5% от приложения фенитоин се излъчва непроменен с урината и изпражненията.

### Специални групи пациенти

При пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция бионаличността се повишава поради намалено свързване с протеините (вж. точка 4.2).

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни показват тератогенност.

Освен многобройните негативни данни по отношение на потенциалните мутагенни ефекти на фенитоин, налице са някои свидетелства, че продуктът може да предизвика хромозомна мутация. Окончателни заключения обаче не могат да се направят поради качество на проведените проучвания.

При продължителни проучвания при мишки са установени злокачествени и доброкачествени пролиферативни изменения на лимфната система. Не е ясно значението на тези данни за хората. Клиничният опит не показва някакви мутагенни или канцерогенни ефекти при пациенти, лекувани с фенитоин.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №20140261

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01.09.2014

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни/2016