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 fenytoiny sodowej.

Każde 5 ml roztworu zawiera 250 mg fenytoiny sodowej *(Phenytoinum natricum)*, co odpowiada 230 mg fenytoiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każde 5 ml zawiera również 2,072 g glikolu propylenowego, 400,0 mg 96% etanolu i 22,04 mg sodu (patrz punkt 4.4).

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, np. w przypadku leczenia zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca lub zaburzeń rytmu serca w przebiegu zatrucia glikozydami naparstnicy, przy znieczuleniu ogólnym, operacjach kardiochirurgicznych, podczas cewnikowania serca oraz defibrylacji elektrycznej. Fenytoinę stosuje się, gdy nie nastąpiła poprawa kliniczna po podaniu innego produktu przeciwarytmicznego lub gdy istnieje jakikolwiek czynnik, który nie pozwala na podanie innego produktu leczniczego. Fenytoina nie wykazuje zwiększenia przeżywalności u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres stężeń terapeutycznych fenytoiny w osoczu na ogół wynosi od 10 do 20 µg/ml.

Dawkowanie

U osób dorosłych dawkowanie przy podawaniu dożylnym nie powinno przekraczać 50 mg/min.
U noworodków lek należy wstrzykiwać powoli dożylnie w dawce 1 do 3 mg/kg mc./min, a u dzieci

w dawce 1 do 3 mg/kg mc./min lub 50 mg/min, cokolwiek podawane jest wolniej. Margines pomiędzy pełnym działaniem terapeutycznym, a minimalnymi dawkami toksycznymi tego produktu leczniczego jest względnie niewielki (patrz punkt 4.4).

Dla stężeń fenytoiny w osoczu 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. Pacjenta należy również obserwować w kierunku objawów depresji oddechowej. Ponadto musi być zapewniony łatwy dostęp do zestawu do reanimacji.

Sposób podawania

Epanutin parenteral może być podawany dożylnie, w wolnym bolusie lub we wlewie. Wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych może być związane ze zbyt szybkim podaniem dożylnym (patrz punkt 4.4).

Należy rozważyć podanie fenytoiny w postaci doustnej, ze względu na ryzyko reakcji kardiotoksycznych i miejscowego działania toksycznego związane z podawaniem dożylnym produktu leczniczego.

W przypadku podawania produktu leczniczego Epanutin parenteral po rozcieńczeniu, roztwór do wstrzykiwań należy rozcieńczyć roztworem fizjologicznym soli. Nie wolno rozcieńczać produktu leczniczego roztworem glukozy ani roztworami zawierającymi dodatek glukozy, ze względu na wytrącanie się osadu.

Podawanie w bolusie: pozajelitowy bolus fenytoiny należy podawać powoli, nie przekraczając 50 mg/min. u osób dorosłych, do dużej żyły, igłą dużego kalibru lub przez cewnik dożylny. Każde dożylne wstrzyknięcie fenytoiny powinno być poprzedzone przepłukaniem roztworem soli fizjologicznej.
W celu uniknięcia miejscowego podrażnienia żyły wywołanego zasadowym odczynem roztworu, po wykonaniu wstrzyknięcia należy podać jałowy roztwór soli fizjologicznej przez tę samą igłę lub cewnik.

Podawanie we wlewie: w celu podania we wlewie, pozajelitowy produkt fenytoiny należy rozcieńczyć w 50-100 ml fizjologicznego roztworu soli, z końcowym stężeniem fenytoiny w roztworze nieprzekraczającym 10 mg/ml. Podawanie należy rozpocząć natychmiast po sporządzeniu mieszaniny i musi być ono zakończone w ciągu godziny (mieszaniny do wlewu nie należy przechowywać w lodówce). Należy zastosować filtr wewnątrzcewnikowy (0,22-0,50 mikrona). Każde dożylne wstrzyknięcie fenytoiny powinno być poprzedzone przepłukaniem roztworem soli fizjologicznej. W celu uniknięcia miejscowego podrażnienia żyły wywołanego zasadowym odczynem roztworu po wykonaniu wstrzyknięcia, należy podać jałowy roztwór soli fizjologicznej przez tę samą igłę lub cewnik.

Ze względu na powolne tempo podawania fenytoiny, do szybkiej kontroli napadów będą zwykle konieczne inne procedury, m.in. równoczesne podawanie dożylnej benzodiazepiny, np. diazepamu albo dożylnego, krótko działającego barbituranu.
Jeśli napady nie ustępują pod wpływem fenytoiny podawanej pozajelitowo, należy rozważyć zastosowanie innych leków przeciwdrgawkowych, barbituranów dożylnych, znieczulenia ogólnego lub innych odpowiednich procedur.

Stan padaczkowy lub powtarzające się w krótkich odstępach napady padaczkowe

Dorośli i młodzież w wieku od 13 lat
Dawka początkowa – 1 fiolka produktu leczniczego 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 fiolkę produktu leczniczego Epanutin parenteral (co odpowiada 230 mg fenytoiny) co 1,5 do 6 godzin.
W celu uzyskania szybkiego nasycenia lekiem można podać maksymalną dawkę dobową 17 mg/kg mc.

Maksymalna dawka dobowa 17 mg/kg mc. odpowiada:

Masa ciała	*Liczba fiolek*	*Dawka fenytoiny*
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 lat
W pierwszej dobie maksymalna dawka dobowa wynosi 30 mg/kg mc., w drugiej dobie 20 mg/kg mc., w trzeciej dobie 10 mg/kg mc. U noworodków lek należy wstrzykiwać powoli dożylnie w dawce 1 do 3 mg/kg mc./min, a u dzieci w dawce 1 do 3 mg/kg mc./min lub 50 mg/min, cokolwiek podawane jest wolniej.

Ten produkt zawiera 2,072 g glikolu propylenowego w 5 ml roztworu. W związku z tym dawka nasycająca fenytoiny wynosząca 20 mg/kg mc. zawiera 165,6 mg/kg mc. glikolu propylenowego.
U noworodków i niemowląt w wieku 1 roku lub młodszych może to powodować działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Dawka dobowa 30 mg/kg mc. odpowiada:

Masa ciała	*Liczba fiolek*	*Dawka fenytoiny*
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 dobowa 20 mg/kg mc. odpowiada:

Masa ciała	*Liczba fiolek*	*Dawka fenytoiny*
12 kg	1	230 mg
23 kg	2	460 mg
35 kg	3	690 mg
46 kg	4	920 mg

Dawka dobowa 10 mg/kg mc. odpowiada:

Masa ciała	*Liczba fiolek*	*Dawka fenytoiny*
23 kg	1	230 mg
46 kg	2	460 mg

Zapobieganie drgawkom po zabiegach neurochirurgicznych i (lub) urazach głowy

Dorośli i młodzież w wieku od 13 lat
1 do 2 fiolek produktu leczniczego Epanutin parenteral na dobę (co odpowiada od 230 do 460 mg fenytoiny). Produkt leczniczy 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 wstrzykiwania powinna być zmniejszona odpowiednio do masy ciała i wieku dziecka.

Ten produkt zawiera 2,072 g glikolu propylenowego w 5 ml roztworu. W związku z tym dawka nasycająca fenytoiny wynosząca 20 mg/kg mc. zawiera 165,6 mg/kg mc. glikolu propylenowego. U noworodków i niemowląt w wieku 1 roku lub młodszych może to powodować działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Dawka dobowa 5 mg/kg mc. odpowiada:

Masa ciała	*ml*	*Dawka fenytoiny*
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 dobowa 6 mg/kg mc. odpowiada:

Masa ciała	*ml*	*Dawka fenytoiny*
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 przeciwarytmicznych, należy mieć przygotowany 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 dobowa w wysokości od 700 do 1 000 mg. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie przy stężeniu produktu leczniczego we krwi wynoszącym 20 µg/ml, działanie produktu leczniczego 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.

Ze względu na ryzyko miejscowego działania toksycznego, fenytoina w postaci dożylnej powinna być podawana bezpośrednio do dużej żyły obwodowej lub centralnej poprzez duży cewnik. Przed podaniem należy sprawdzić drożność cewnika dożylnego poprzez przepłukanie go jałowym roztworem soli fizjologicznej. Po każdym wstrzyknięciu fenytoiny powinno nastąpić przepłukanie tego samego cewnika jałową solą fizjologiczną w celu uniknięcia miejscowego podrażnienia żyły wywołanego zasadowym odczynem roztworu [patrz punkt 4.4, Toksyczność miejscowa (w tym Zespół Purpurowej Rękawiczki)]. 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 leczniczy jest dobrze tolerowany.

Dawkowanie w szczególnych populacjach pacjentów

Pacjenci z chorobami nerek lub wątroby
Patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku klirens fenytoiny jest nieznacznie zmniejszony, dlatego mogą być wymagane mniejsze dawki lub zmniejszona częstość podawania (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Fenytoina jest przeciwwskazana:
- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub inne hydantoiny, lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ze względu na wysokie pH roztworu nie należy podawać produktu leczniczego 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-Stokesa,
- w skojarzeniu z delawirdyną, ze względu na możliwość utraty odpowiedzi wirologicznej oraz wykształcenia oporności na delawirdynę lub na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U osób dorosłych dawkowanie przy podawaniu dożylnym nie powinno przekraczać 50 mg/min.
U noworodków lek należy wstrzykiwać powoli dożylnie w dawce 1 do 3 mg/kg mc./min, a u dzieci w dawce 1 do 3 mg/kg mc./min lub 50 mg/min, cokolwiek podawane jest wolniej.
W ten sposób toksyczność będzie zminimalizowana.

Najczęściej obserwowane objawy toksyczności związane z podawaniem dożylnym produktu leczniczego to zapaść sercowo-naczyniowa i (lub) depresja ośrodkowego układu nerwowego. Odnotowano zatrzymanie akcji oddechowej oraz napady toniczne. Obserwowano ciężkie reakcje kardiotoksyczne oraz zgony z powodu arytmii, w tym bradykardii, zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, oraz migotania komór. W niektórych przypadkach arytmie powodowały asystolię/nagłe zatrzymanie krążenia i zgon. Ciężkie powikłania najczęściej obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku lub ciężko chorych. Działania niepożądane ze strony układu krążenia zgłaszano także u dorosłych pacjentów i dzieci bez

stwierdzonych chorób układu krążenia czy innych współistniejących chorób, u których stosowano zalecane dawki i szybkości podawania wlewu. Dlatego podczas podawania dawek nasycających fenytoiny we wlewie dożylnym konieczne jest dokładne monitorowanie czynności serca i układu oddechowego. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia szybkości podawania wlewu lub całkowitego jego zaprzestania. Może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Fenytoinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z niedociśnieniem.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Epanutin parenteral w okresie pierwszych trzech miesięcy po zawale mięśnia sercowego oraz u pacjentów z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego.

W przypadku szybkiego dożylnego podania produktu leczniczego zwykle występuje niedociśnienie.

Toksyczność miejscowa (w tym „Zespół Purpurowej Rękawiczki" – *ang. purple glove syndrome*)
Podrażnienie i stany zapalne tkanek miękkich występowały w miejscu wstrzyknięcia zarówno wtedy, gdy dochodziło do wynaczynienia, jak i w przypadku prawidłowego dożylnego podania fenytoiny.
Po dożylnym obwodowym podaniu fenytoiny zgłaszano obrzęki, przebarwienia i ból, występujące dystalnie od miejsca wstrzyknięcia (opisywano to jako „Zespół Purpurowej Rękawiczki"). Podrażnienie tkanek miękkich może przybierać postać od łagodnej tkliwości do rozległej martwicy, oraz oddzielania się tkanki martwiczej od tkanki zdrowej. Zespół może nie rozwijać się przez kilka dni po wstrzyknięciu. Chociaż ustąpienie objawów może być samoistne, to powstałe martwica skóry i niedokrwienie kończyn wymagały takich interwencji jak nacięcie powięzi, przeszczepy skóry oraz, w rzadkich przypadkach, amputacje.
Należy unikać nieprawidłowego podawania podskórnego lub okołonaczyniowego.
Domięśniowe podanie fenytoiny może spowodować ból, martwicę i tworzenie się ropnia w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.2).

W leczeniu stanów padaczkowych nie zaleca się podawania domięśniowego ze względu na powolne wchłanianie produktu leczniczego. Zazwyczaj tą drogą podawania nie jest możliwe osiągnięcie zakresów terapeutycznych stężenia fenytoiny w surowicy.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Epanutin parenteral u pacjentów z przebytym poważnym uszkodzeniem komórek krwi i szpiku kostnego.

Kilka indywidualnych przypadków sugerowało, że można spodziewać się zwiększonej, chociaż dalej niewielkiej częstości występowania reakcji nadwrażliwości, w tym wysypki skórnej i hepatotoksyczności u pacjentów rasy czarnej.

Zespół nadwrażliwości/osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (HSS/DRESS ang. Hypersensitivity Syndrome/Drug Eosinophilia and Systemic symptoms)
U pacjentów przyjmujących leki przeciwdrgawkowe, w tym fenytoinę, zgłaszano zespół nadwrażliwości (HSS) lub osutkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS). Niektóre z tych zdarzeń były śmiertelne lub zagrażające życiu.

Zespół HSS/DRESS objawia się zazwyczaj, choć nie wyłącznie, gorączką, wysypką i (lub) powiększeniem węzłów chłonnych, w powiązaniu z zaburzeniami dotyczącymi innych narządów, takimi jak zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zaburzenia hematologiczne, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni lub zapalenie płuc. Początkowe objawy mogą przypominać ostrą infekcję wirusową. Inne częste przejawy obejmują: bóle stawów, żółtaczkę, powiększenie wątroby, leukocytozę i eozynofilię. Okres między pierwszą ekspozycją na lek a wystąpieniem objawów wynosi zazwyczaj 2-4 tygodnie, jednak zgłaszano wystąpienie tego zespołu u osób przyjmujących leki przeciwdrgawkowe przez 3

miesiące lub dłużej. W razie pojawienia się takich oznak i objawów należy natychmiast ocenić stan pacjenta. W razie braku możliwości ustalenia alternatywnej etiologii oznak i objawów należy przerwać podawanie fenytoiny.

Pacjentami o podwyższonym ryzyku wystąpienia zespołu HSS/DRESS są osoby rasy czarnej, osoby, u których zespół ten już kiedyś wystąpił (podczas leczenia fenytoiną lub innymi lekami przeciwdrgawkowymi), lub wystąpił w ich rodzinie, oraz pacjenci z obniżoną odpornością. Zespół wywołuje cięższe objawy u osób wcześniej uwrażliwionych.

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

Ciężkie reakcje skórne
Fenytoina może powodować rzadkie, ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions,* SCAR), takie jak ostrą uogólnioną osutkę krostkową [ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* – AGEP (patrz punkt 4.8)], złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome,* SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) i zespół DRESS, które mogą zagrażać życiu.

Największe ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona lub toksyczno martwiczego oddzielania się naskórka istnieje w pierwszych tygodniach leczenia. Chociaż ciężkie reakcje skórne mogą wystąpić bez objawów ostrzegawczych, pacjenci powinni zostać ostrzeżeni o możliwości wystąpienia wysypki i innych objawów zespołu HSS/DRESS [patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Zespół nadwrażliwości/osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (HSS/DRESS)] i powinni zasięgnąć porady lekarza prowadzącego w razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu Stevensa-Johnsona lub toksyczno martwiczego oddzielania się naskórka (np. postępująca wysypka skórna, często z obecnością pęcherzy i zmian błon śluzowych) należy przerwać leczenie produktem leczniczym Epanutin parenteral.

Jeżeli wysypka jest łagodniejsza (odropodobna lub płonicopodobna), leczenie można ponowić po zupełnym ustąpieniu wysypki. Jeżeli wysypka pojawia się po wznowieniu leczenia, dalsze podawanie fenytoiny jest przeciwwskazane. Ryzyko ciężkich reakcji skórnych i innych reakcji nadwrażliwości na fenytoinę może być większe u pacjentów rasy czarnej.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Epanutin parenteral u pacjenta wystąpi zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczno martwicze oddzielanie się naskórka, nie wolno już nigdy ponownie podejmować leczenia pacjenta tym produktem leczniczym.
Najlepsze wyniki w leczeniu zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno martwiczego oddzielania się naskórka osiąga się w przypadku wczesnej diagnozy i natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego. Wczesne odstawienie produktu leczniczego daje lepsze rokowania.

Badania pacjentów pochodzenia chińskiego i (lub) azjatyckiego wykazały silne powiązanie ryzyka wystąpienia SJS/TEN i obecności ludzkiego antygenu leukocytarnego 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 produkty lecznicze 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 produktów leczniczych związanych z SJS/TEN, w tym fenytoiny.

Klinicznokontrolne badania asocjacyjne całego genomu, w których wzięli udział pacjenci z Tajwanu, Japonii, Malezji i Tajlandii, wykazały zwiększone ryzyko ciężkich niepożądanych reakcji skórnych u nosicieli wariantu CYP2C9*3, o zmniejszonej zdolności metabolicznej.

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.

Metabolizm CYP2C9
Fenytoina jest metabolizowana przez CYP2C9, enzym cytochromu P450 (CYP). Pacjenci będący nosicielami wariantów genetycznych CYP2C9*2 lub CYP2C9*3, o zmniejszonej zdolności metabolicznej (umiarkowanie lub słabo metabolizujący substraty CYP2C9), mogą być narażeni na ryzyko zwiększonego stężenia fenytoiny w osoczu, a wskutek tego zwiększonej toksyczności. U pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli CYP2C9*2 lub *3, o zmniejszonej zdolności metabolicznej, zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi klinicznej. U pacjentów tych może również zaistnieć konieczność monitorowania stężenia fenytoiny w osoczu.

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.
Fenytoina może spowodować wystąpienie lub nasilać napady nieświadomości i napady miokloniczne.

Stężenie fenytoiny w surowicy utrzymujące się powyżej zakresu terapeutycznego może powodować stany splątania, znane jako „delirium", „psychoza" lub „encefalopatia", lub rzadko nieodwracalny zespół móżdżkowy i (lub) zanik móżdżku. Zgodnie z powyższym, przy pierwszych objawach ostrej toksyczności zaleca się zbadanie stężenia produktu leczniczego w surowicy. Jeśli stężenie 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 produktu leczniczego w surowicy i związane z tym osłabione działanie kliniczne fenytoiny (patrz punkt 4.5).

Obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych fenytoiną zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego. Stosowanie fenytoiny należy natychmiast przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy obrzęku naczynioruchowego, takie jak obrzęk twarzy, jamy ustnej oraz górnych dróg oddechowych (patrz punkt 4.8).

Uszkodzenia wątroby
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 produktu leczniczego i toksyczności. Jeśli wiązanie produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 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. W takiej sytuacji należy zminimalizować toksyczność. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z cukrzycą.

Zgłaszano również toksyczne zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby, które w rzadkich przypadkach mogą prowadzić do śmierci.

Podczas stosowania fenytoiny obserwowano przypadki ostrej hepatotoksyczności, w tym sporadyczne przypadki ostrej niewydolności wątroby. Takie zdarzenia występują zwykle w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia i mogą wiązać się z zespołem HSS/DRESS [patrz punkt 4.4, Zespół nadwrażliwości/osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (HSS/DRESS)]. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ciężko chorych mogą występować wczesne objawy toksyczności.

Przebieg kliniczny ostrej hepatotoksyczności spowodowanej fenytoiną ma zakres od szybkiego powrotu do normy aż do skutków śmiertelnych. U pacjentów z ostrą hepatotoksycznością należy natychmiast odstawić i nie podawać ponownie fenytoiny.

Ryzyko hepatotoksyczności i innych reakcji nadwrażliwości na fenytoinę może być większe u pacjentów rasy czarnej.

U pacjentów z chorobami nerek lub wątroby oraz u pacjentów z hipoalbuminemią należy zachować ostrożność podczas interpretacji całkowitego stężenia fenytoiny w osoczu, ze względu na zwiększoną frakcję niezwiązanej fenytoiny. Stężenie niezwiązanej fenytoiny może być zwiększone także u pacjentów z hiperbilirubinemią. W tych populacjach pacjentów bardziej użyteczne mogą być informacje na temat stężenia fenytoiny niezwiązanej .

Układ krwiotwórczy
Rzadkie przypadki chorób układu krwiotwórczego, również ze skutkiem śmiertelnym, zgłaszano w związku z przyjmowaniem fenytoiny. Obejmowały one: małopłytkowość, leukopenię, granulocytopenię, agranulocytozę oraz niedokrwistość aplastyczną z zahamowaniem czynności szpiku lub bez zahamowania czynności szpiku.

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

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

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 leczniczego
Ze względu na względnie mały zakres stężeń terapeutycznych fenytoiny w osoczu krwi oraz odmienną dostępność biologiczną różnych produktów galenowych, nie należy zmieniać stosowanego produktu leczniczego 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 produktu leczniczego przez okres 5 do 14 dni.
Z tego powodu dawkę produktu leczniczego należy (o ile to możliwe) zmniejszać powoli, a nowe leki przeciwdrgawkowe należy wprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki. W przypadku nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego Epanutin parenteral może dojść do wystąpienia lub nasilenia drgawek i stanu padaczkowego. Jeśli w opinii lekarza konieczne jest zmniejszenie dawki, odstawienie produktu leczniczego lub zastąpienie go alternatywnym leczeniem przeciwpadaczkowym, należy dokonywać tego stopniowo.
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.
U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych fenytoiną występuje powolny metabolizm produktu leczniczego. Powolny metabolizm może wynikać z ograniczonej dostępności enzymów oraz braku indukcji; jak się wydaje, jest on uwarunkowany genetycznie (polimorfizm).

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa

Fenytoina podawana kobietom w okresie ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Ekspozycja na fenytoinę w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko ciężkich wrodzonych wad rozwojowych oraz innych zaburzeń rozwoju płodu (patrz punkt 4.6). Wielkość ryzyka dla płodu przy krótkim czasie stosowania fenytoiny (w nagłych sytuacjach) jest nieznana.

Produktu Epanutin parenteral nie należy stosować u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, z wyjątkiem przypadków, w których zachodzi ku temu konieczność kliniczna. Jeśli jest to możliwe, pacjentkę należy poinformować o ryzyku dla płodu związanym ze stosowaniem fenytoiny w okresie ciąży. W nagłych sytuacjach ryzyko uszkodzenia płodu należy oceniać z punktu widzenia zagrożeń (wskazania do stosowania) zarówno dla płodu, jak i ciężarnej pacjentki.

Przed rozpoczęciem leczenia fenytoiną u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa należy rozważyć wykonanie testów ciążowych.

Ze względu na indukcję enzymów produkt Epanutin parenteral może powodować brak skuteczności terapeutycznej hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Informacje dla pacjentów
Pacjentów należy ostrzec przed używaniem innych leków i spożywaniem napojów alkoholowych bez konsultacji z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o konieczności konsultacji z lekarzem w razie wystąpienia wysypki skórnej.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych:

Etanol:

Ten produkt leczniczy zawiera 400,0 mg 96% etanolu w 5 ml roztworu.

Szkodliwy dla osób uzależnionych od alkoholu.

Stężenie alkoholu we krwi może różnić się w zależności od wskazania i populacji; poniżej przedstawiono jedynie dwa przykłady stosowania tego produktu w leczeniu stanu padaczkowego w nagłych sytuacjach:

- podanie dawki nasycającej wynoszącej 15 mg/kg mc. osobie dorosłej o masie ciała 70 kg spowodowałoby narażenie na etanol wynoszące 24 mg/kg mc., co może zwiększyć stężenie alkoholu we krwi o około 4,0 mg/100 ml
- podanie dawki nasycającej wynoszącej 20 mg/kg mc. dziecku o masie ciała 25 kg spowodowałoby narażenie na etanol wynoszące 32 mg/kg mc., co może zwiększyć stężenie alkoholu we krwi o około 5,3 mg/100 ml.

Dla porównania, u osoby dorosłej stężenie alkoholu we krwi po spożyciu kieliszka wina lub 500 ml piwa wyniosłoby prawdopodobnie około 50 mg/100 ml.

Jednoczesne stosowanie z lekami zawierającymi na przykład glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Glikol propylenowy:

Ten produkt leczniczy zawiera 2,072 g glikolu propylenowego w 5 ml roztworu.

Podanie dawki glikolu propylenowego wynoszącej 1 mg/kg mc./dobę niemowlętom w wieku poniżej 4 tygodni oraz dawki 50 mg/kg mc./dobę dzieciom w wieku poniżej 5 lat jednocześnie z jakimkolwiek substratem dehydrogenazy alkoholowej, na przykład etanolem, w tym innymi lekami zawierającymi glikol propylenowy, może spowodować ciężkie działania niepożądane u noworodków oraz działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat. W związku z tym u każdego pacjenta indywidualnie należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Biorąc pod uwagę ilość glikolu propylenowego zawartą w każdych 5 ml roztworu produktu leczniczego Epanutin parenteral, dawka nasycająca fenytoiny wynosząca 20 mg/kg mc. podana pacjentowi pediatrycznemu w leczeniu stanu padaczkowego będzie zawierała 165,6 mg/kg mc. glikolu propylenowego (patrz punkt 4.2). Ze względu na specyfikę populacji pediatrycznej, u noworodków i niemowląt w wieku 1 roku lub młodszych działania niepożądane wymienione w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”, które zgłaszano po podaniu dawki 500 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.8), w tej populacji mogą wystąpić również po podaniu mniejszej dawki. W związku z tym u każdego pacjenta należy indywidualnie ocenić bilans korzyści i ryzyka.

Przyjmowanie glikolu propylenowego w ilości 50 mg/kg mc./dobę może stwarzać dodatkowe zagrożenia u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Z tego powodu produktu Epanutin parenteral nie należy stosować w tej populacji, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne albo nie są tolerowane przez pacjentkę (patrz punkt 4.6).

Długotrwałe stosowanie (> 24 godzin) może spowodować toksyczne działanie glikolu propylenowego (w tym hemolizę, depresję ośrodkowego układu nerwowego, hiperosmolalność, kwasicę mleczanową i niewydolność nerek), zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby w wywiadzie albo w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami zawierającymi glikol propylenowy lub substratem dehydrogenazy alkoholowej. Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania toksycznego działania glikolu propylenowego, w tym należy u nich wykonywać pomiar luki osmolarnej i anionowej i (lub) stężenia kwasu mlekowego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu rożnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu stosowanemu w ilości wynoszącej 50 mg/kg mc./dobę, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

W wyniku stosowania dużych dawek lub długotrwałego podawania glikolu propylenowego w ilości 500 mg/kg mc./dobę zgłaszano różne zdarzenia niepożądane (patrz punkt 4.8).

Sód:

Ten produkt leczniczy zawiera 22,04 mg (0,96 mmol) sodu w 5 ml roztworu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Fenytoina w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i jest podatna na reakcje kompetytywnego wypierania. Fenytoina jest metabolizowana przez enzymy wątrobowe (CYP) układu P450, tj. CYP2C9 i CYP2C19, i jest szczególnie podatna na interakcje hamujące leku ze względu na wysycalny charakter metabolizmu. Spowolnienie metabolizmu może spowodować znaczne zwiększenie stężenia fenytoiny w krwiobiegu i zwiększyć ryzyko toksyczności leku.

Fenytoina jest silnym induktorem enzymów metabolizujących leki w wątrobie i może zmniejszać stężenia leków metabolizowanych przez te enzymy.

Wiele produktów leczniczych może zwiększać lub zmniejszać stężenie fenytoiny w surowicy, albo fenytoina może wpływać na ich stężenie. Oznaczenia stężenia fenytoiny w surowicy są przydatne szczególnie wtedy, gdy podejrzewa się występowanie interakcji między produktami leczniczymi. Poniżej podane są najczęściej występujące interakcje lekowe.

Produkty lecznicze, które mogą **zwiększać** stężenie fenytoiny w surowicy zostały przedstawione tabeli 1.

Tabela 1 Produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie fenytoiny w surowicy

Grupy leków	**Leki w każdej grupie (przykłady[a])**
Alkohol (znaczne ilości)	
Leki przeciwbólowe/przeciwzapalne	azapropazon fenylobutazon salicylany
Leki znieczulające	halotan
Leki przeciwbakteryjne	chloramfenikol erytromycyna izoniazyd sulfadiazyna sulfametyzol sulfametoksazol-trimetoprym sulfafenazol sulfisoksazol sulfonamidy

Leki przeciwdrgawkowe	felbamat okskarbazepina walproinian sodu sukcynoimidy topiramat
Leki przeciwgrzybicze	amfoterycyna B flukonazol itrakonazol ketokonazol mykonazol worykonazol
Leki przeciwnowotworowe	fluorouracyl kapecytabina
Benzodiazepiny/leki psychotropowe	chlorodiazepoksyd diazepam disulfiram metylofenidat trazodon wiloksazyna
Blokery kanału wapniowego/leki sercowo-naczyniowe	amiodaron dikumarol diltiazem nifedypina tiklopidyna
Antagoniści receptora H_2	cymetydyna
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	fluwastatyna
Hormony	estrogeny
Leki immunosupresyjne	takrolimus
Doustne leki hipoglikemiczne	tolbutamid
Inhibitory pompy protonowej	omeprazol
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	fluoksetyna fluwoksamina sertralina

[a] Niniejszy wykaz nie jest kompletny ani wyczerpujący. Należy zapoznać się z informacjami o produkcie dotyczącymi poszczególnych leków.

Produkty lecznicze, które mogą **zmniejszać** stężenie fenytoiny w surowicy zostały przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2 Produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie fenytoiny w surowicy

Grupy leków	**Leki w każdej grupie (przykłady[a])**
Alkohol (przewlekłe nadużywanie)	
Leki przeciwbakteryjne	ryfampina cyprofloksacyna
Leki przeciwdrgawkowe	wigabatryna
Leki przeciwnowotworowe	bleomycyna karboplatyna cisplatyna doksorubicyna metotreksat

Leki antywirusowe	fosamprenawir nelfinawir rytonawir
Leki rozszerzające oskrzela	teofilina
Leki sercowo-naczyniowe	rezerpina
Kwas foliowy	kwas foliowy
Leki hiperglikemizujące	diazoksyd
Dziurawiec	dziurawiec

[a] Niniejszy wykaz nie jest kompletny ani wyczerpujący. Należy zapoznać się z informacjami o produkcie dotyczącymi poszczególnych leków.

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 leczniczy. 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 leczniczych 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.
Produkty lecznicze, które mogą **zmniejszać** lub **zwiększać** stężenie fenytoiny w surowicy zostały przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3 Produkty lecznicze, które mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie fenytoiny w surowicy

Grupy leków	**Leki w każdej grupie (przykłady[a])**
Leki przeciwbakteryjne	cyprofloksacyna
Leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina fenobarbital walproinian sodu kwas walproinowy
Leki przeciwnowotworowe	
Leki psychotropowe	chlorodiazepoksyd diazepam fenotiazyna

[a] Niniejszy wykaz nie jest kompletny ani wyczerpujący. Należy zapoznać się z informacjami o produkcie dotyczącymi poszczególnych leków.

Produkty lecznicze, których stężenia w osoczu i (lub) działanie mogą być **zmienione** przez fenytoinę zostały przedstawione w tabeli 4.

Tabela 4 Produkty lecznicze, których stężenia w osoczu i (lub) działanie mogą być zmienione przez fenytoinę

Grupy leków	**Leki w każdej grupie (przykłady[a])**
Leki przeciwbakteryjne	doksycyklina ryfampina tetracyklina

Doustne leki przeciwzakrzepowe	apiksaban* dabigatran* edoksaban* rywaroksaban*
Pochodne kumaryny – antykoagulanty	warfaryna
Leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina lakozamid* lamotrygina fenobarbital walproinian sodu kwas walproinowy
Leki przeciwgrzybicze	azole pozakonazol worykonazol
Leki przeciwpasożytnicze	albendazol prazykwantel
Leki przeciwnowotworowe	teniposyd
Leki przeciwpłytkowe	tikagrelor*
Leki antywirusowe	delawirdyna efawirenz fosamprenawir indynawir lopinawir/rytonawir nelfinawir rytonawir sakwinawir
Leki rozszerzające oskrzela	teofilina
Blokery kanału wapniowego/Leki sercowo-naczyniowe	digitoksyna digoksyna dyzopiramid meksyletyna nikardypina nimodypina nisoldypina kwinidyna werapamil
Kortykosteroidy	
Cyklosporyna	
Leki moczopędne	furosemid
Inhibitory reduktazy HMG-CoA	atorwastatyna fluwastatyna symwastatyna
Hormony	estrogeny doustne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.4 i 4.6)
Leki hiperglikemizujące	diazoksyd

Leki zwiotczające mięśnie	alkuronium cisatrakurium pankuronium rokuronium wekuronium
Opioidowe leki przeciwbólowe	metadon
Doustne leki przeciwcukrzycowe	chloropropamid gliburyd tolbutamid
Leki psychotropowe/przeciwdepresyjne	klozapina paroksetyna kwatiapina sertralina
Witamina D	witamina D

[a] Niniejszy wykaz nie jest kompletny ani wyczerpujący. Należy zapoznać się z informacjami o produkcie dotyczącymi poszczególnych leków.
*Leki, których stężenie w surowicy i (lub) działanie może być zmniejszane przez fenytoinę

Mimo, że nie jest to działanie zaliczane do interakcji między produktami leczniczymi, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne mogą wywołać napady padaczkowe u wrażliwych pacjentów i konieczne może być dostosowanie dawki fenytoiny.

Hiperamonemia przy jednoczesnym stosowaniu walproinianu
Jednoczesne podawanie fenytoiny i walproinianu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hiperamonemii spowodowanej stosowaniem walproinianu. Pacjentów leczonych jednocześnie tymi dwoma produktami leczniczymi należy monitorować pod kątem objawów hiperamonemii.

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.

Badania laboratoryjne – interakcje
Fenytoina może powodować zmniejszenie stężenia w surowicy jodu związanego z białkiem (ang. *protein-bound iodine,* PBI). 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 folanu w surowicy, a w razie potrzeby podawanie kwasu foliowego.
Fenytoina może wpływać na wyniki badania w kierunku cukrzycy.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Fenytoina przenika przez barierę łożyskową u ludzi.

Ekspozycja na fenytoinę w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko wrodzonych wad rozwojowych oraz innych zaburzeń rozwoju płodu. Ekspozycja na fenytoinę u kobiet w ciąży wiąże się z częstością występowania poważnych wad rozwojowych płodu 2-3-krotnie wyższą niż w populacji ogólnej, w której częstość ta wynosi 2–3%. Wady rozwojowe, w tym rozszczepy wargi i (lub) podniebienia, wady serca, wady twarzoczaszki, niedorozwój paznokci i palców oraz zaburzenia wzrostu (w tym małogłowie i niedobór wzrostu w okresie prenatalnym), zgłaszano jako oddzielne lub jako występujące w przebiegu płodowego zespołu hydantoinowego u dzieci urodzonych przez kobiety z padaczką, które stosowały fenytoinę w czasie ciąży. U dzieci urodzonych przez kobiety z padaczką, które podczas ciąży stosowały fenytoinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zgłaszano również zaburzenia neurorozwojowe. Badania dotyczące ryzyka zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na fenytoinę w okresie ciąży są sprzeczne i w związku z tym nie można go wykluczyć.

W przypadku rozważania dożylnego podawania produktu leczniczego 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.

Szereg doniesień wskazuje na związek między stosowaniem leków przeciwdrgawkowych przez kobiety z padaczką, a częstszym występowaniem wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez takie kobiety.

Doniesień wskazujących na częstsze występowanie wad wrodzonych u dzieci kobiet z padaczką przyjmujących leki nie można uznać za wystarczające, aby wykazać istnienie związku przyczynowo-skutkowego.
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 leczniczy 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. Lekarz prowadzący może uwzględnić wagę tych przypadków podczas leczenia czy doradzania chorym na padaczkę kobietom w wieku rozrodczym.

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

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

Produktu Epanutin parenteral nie należy stosować u kobiet w ciąży, z wyjątkiem przypadków, w których zachodzi ku temu konieczność kliniczna. W takiej sytuacji, o ile to możliwe, pacjentkę należy poinformować o ryzyku dla płodu. W stosownych przypadkach kobietom w ciąży należy udzielić informacji na temat innych możliwych sposobów leczenia.

U dużego 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 w ciąży 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) poprzez podawanie witaminy K. Zaleca się podawanie witaminy K matce przed porodem oraz niemowlęciu po urodzeniu.

Fenytoina jest teratogenna u szczurów, myszy i królików.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym, które nie planują zajścia w ciążę, należy poinformować o konieczności stosowania w trakcie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Fenytoina może negatywnie wpływać na skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Zagrożenia związane ze stosowaniem glikolu propylenowego jako substancji pomocniczej:
Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na reprodukcję lub rozwój potomstwa ani u zwierząt, ani u ludzi, może on przenikać do płodu i mleka ludzkiego. W związku z tym produktu Epanutin parenteral nie należy stosować w tej populacji, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią
Karmienie piersią przez kobiety przyjmujące produkt leczniczy Epanutin parenteral nie jest zalecane, ponieważ fenytoina w niewielkim stopniu przenika do mleka ludzkiego. Stężenie fenytoiny w mleku ludzkim wynosi w przybliżeniu jedną trzecią stężenia tego leku we krwi matki.

Płodność
W badaniach u zwierząt fenytoina nie miała bezpośredniego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Epanutin parenteral wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
W początkowym okresie stosowania fenytoiny albo, gdy produkt leczniczy jest przyjmowany w większych dawkach i (lub) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi 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 i obsługiwania maszyn. Dotyczy to szczególnie takich sytuacji, gdy pacjent jednocześnie spożywa alkohol.
Pacjentom należy odradzać prowadzenie pojazdów oraz obsługę potencjalnie niebezpiecznych maszyn, dopóki nie będzie wiadomo, czy przyjmowanie produktu leczniczego nie ma wpływu na ich zdolność do takich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania fenytoiny zgłaszano następujące działania niepożądane (częstość nieznana - nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

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

Zaburzenia układu nerwowego:
Objawy niepożądane ze strony tego układu są częste i zwykle zależne od dawki. Należą do nich: oczopląs, bezład ruchowy, niewyraźna mowa, zaburzona koordynacja, splątanie, parestezje, ospałość oraz zawroty głowy, zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego), bezsenność, przemijająca nerwowość, drżenie mięśni oraz bóle głowy; senność, rzadkie przypadki dyskinez indukowanych fenytoiną, w tym pląsawicy, dystonii, drżenia oraz grubofaliste trzepotanie 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.
Zgłaszano również występowanie zaniku móżdżku, a działanie to było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których stosowano duże dawki fenytoiny i (lub) gdy fenytoinę stosowano przez długi okres.

Zaburzenia serca:
Asystolia/nagłe zatrzymanie krążenia, bradykardia i niedociśnienie, ciężkie reakcje kardiotoksyczne oraz przypadki zgonów z zaburzeniem przewodnictwa przedsionkowo-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, reakcje rzekomoanafilaktyczne, anafilaksja, miejscowe podrażnienie, stan zapalny oraz tkliwość; martwica oraz oddzielanie tkanki martwiczej od tkanki zdrowej po wstrzyknięciu podskórnym lub okołonaczyniowym (unikać wstrzyknięć podskórnych i okołonaczyniowych). Zgłaszano także obrzęk, przebarwienia i ból występujące dystalnie od miejsca wstrzyknięcia (objawy te opisywano jako „Zespół Purpurowej Rękawiczki") [patrz punkt 4.4, Toksyczność miejscowa (w tym „Zespół Purpurowej Rękawiczki")].

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Objawy dermatologiczne, którym czasami towarzyszy gorączka, obejmują wysypki płoniczopodobne lub odropodobne (najczęściej występujące); rzadziej pozostałe rodzaje zapalenia skóry; cięższe objawy (mogą mieć skutek śmiertelny): pęcherzowe, złuszczające lub plamicze zapalenie skóry, toczeń rumieniowaty; AGEP. Bardzo rzadko występował SJS oraz TEN (patrz punkt 4.4, *Ciężkie reakcje skórne*). Zgłaszano przypadki pokrzywki.

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; 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). (Patrz punkt 4.4, *Układ krwiotwórczy*). Zgłaszano również przypadki aplazji czysto czerwonokrwinkowej z nieznaną częstością występowania.

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.

W czasie leczenia występowała makrocytoza oraz niedokrwistość megaloblastyczna - choroby te na ogół odpowiadają na leczenie kwasem foliowym. W przypadku dodania kwasu foliowego podczas stosowania terapii fenytoiną może nastąpić zmniejszenie kontroli napadów.

Zaburzenia żołądka i jelit:
Ostra niewydolność wątroby, hepatotoksyczność, uszkodzenie wątroby, wymioty, nudności, zaparcia (patrz punkt 4.4, *Uszkodzenia wątroby*).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Zgrubienie rysów twarzy, powiększenie ust, przerost dziąseł; nadmierne owłosienie; zapalenie wielostanowe. Rzadko - choroba Peyroniego oraz przykurcz Dupuytrena.
Istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie oraz o złamaniach u pacjentów stosujących produkt leczniczy Epanutin parenteral w długoterminowej terapii. Mechanizm działania produktu leczniczego Epanutin parenteral wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony.

Zaburzenia układu immunologicznego:
Zespół nadwrażliwości/osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (HSS/DRESS) [patrz punkt 4.4, *Zespół nadwrażliwości/osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (HSS/DRESS)*], 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. Zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Śródmiąższowe zapalenie nerek.

Badania diagnostyczne:
Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy.

Dzieci i młodzież
Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży jest podobny do profilu u dorosłych. Hiperplazja dziąseł występuje częściej u dzieci i młodzieży, oraz u pacjentów nieutrzymujących odpowiedniej higieny jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych
Ten produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy (patrz punkt 4.4). W efekcie stosowania dużych dawek, około 500 mg/kg mc./dobę, lub długotrwałego podawania glikolu propylenowego zgłaszano różne zdarzenia niepożądane, w tym hiperosmolalność, kwasicę mleczanową, zaburzenia czynności nerek (ostrą martwicę kanalików nerkowych), ostrą niewydolność nerek, kardiotoksyczność (zaburzenia rytmu serca, hipotensję), zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (depresję, śpiączkę, drgawki), depresję oddechową, duszność, zaburzenia czynności wątroby, reakcje hemolityczne (hemolizę wewnątrznaczyniową) i hemoglobinurię lub niewydolność wielonarządową.

Z tego względu dawki większe niż 500 mg/kg mc./dobę można podawać dzieciom w wieku powyżej 5 lat wyłącznie po indywidualnym rozważeniu każdego przypadku.

Działania niepożądane są zwykle odwracalne po zaprzestaniu stosowania glikolu propylenowego.
W ciężkich przypadkach może być konieczna hemodializa. Wymagana jest kontrola lekarska.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem podmiotu odpowiedzialnego lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

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

Próby odniesienia stężenia produktu leczniczego 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego w surowicy krwi wynosiło >100 mg/l, i następował całkowity powrót do zdrowia. Zgłaszano występowanie nieodwracalnego zespołu móżdżkowego i (lub) zanik móżdżku.

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 zatruć 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 zmniejszania torowania potężcowego 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

Fenytoina jest słabym kwasem o ograniczonej rozpuszczalności w wodzie, nawet w jelitach. Przy podaniu doustnym, jest wchłaniana w sposób powolny i nieco zmienny. Przy podaniu domięśniowym wchłanianie fenytoiny przebiega wolniej niż przy podaniu doustnym ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie i możliwość wytrącania w miejscu wstrzyknięcia.

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). Stężenie wolnej fenytoiny może zmieniać się u pacjentów, u których charakterystyka wiązania białek odbiega od normy. Fenytoina jest rozprowadzana z płynem mózgowo-rdzeniowym, śliną, nasieniem, płynami żołądkowo-jelitowymi, żółcią i mlekiem kobiecym. Stężenie fenytoiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, mózgu i ślinie odpowiada w przybliżeniu stężeniu wolnej fenytoiny w osoczu krwi.
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 w drodze metabolizmu oksydacyjnego przez układ enzymatyczny, który może się nasycać. Główny szlak obejmuje 4-hydroksylację, która odpowiada za 80% ogółu metabolitów. Istotną rolę w metabolizmie fenytoiny odgrywa CYP2C9 (90% wewnętrznego klirensu netto), natomiast CYP2C19 uczestniczy w tym procesie w mniejszym stopniu (10% wewnętrznego klirensu netto). Udział CYP2C19 w metabolizmie fenytoiny może być jednak większy przy wyższych stężeniach fenytoiny.

Ponieważ systemy cytochromów uczestniczące w hydroksylacji fenytoiny w wątrobie są wysycalne przy wysokich stężeniach w osoczu, niewielkie zwiększenie dawki fenytoiny może przedłużać okres półtrwania i powodować bardzo znaczący wzrost stężenia w osoczu, jeśli takie dawki mieszczą się lub przekraczają górny zakres stężeń terapeutycznych. Wykazano, że klirens fenytoiny utrudniają inhibitory

CYP2C9, np. fenylbutazon i sulfafenazol. Wykazano, że osłabienie klirensu ma miejsce również u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP2C19, np. tiklopidynę.

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

Większość produktu leczniczego w postaci nieaktywnych metabolitów jest wydalana w żółci, a następnie ponownie wchłaniana z przewodu pokarmowego i eliminowana wraz z moczem, częściowo w drodze przesączania kłębuszkowego, a głównie w drodze wydzielania kanalikowego. Mniej niż 5% fenytoiny jest wydalane w postaci związku macierzystego.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z chorobą nerek lub wątroby
Patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku
Klirens fenytoiny wykazuje tendencję do zmniejszania się wraz z wiekiem (jest o 20% mniejszy u pacjentów powyżej 70. roku życia, w porównaniu do pacjentów w wieku 20-30 lat). Wymagania dotyczące dawkowania fenytoiny są wysoce zmienne i muszą być zindywidualizowane (patrz punkt 4.2).

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_{50} (LD – dawka letalna) wynosiła 125 mg/kg mc. Odpowiednio LD_{50} 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, produkt leczniczy był dobrze tolerowany przez okres 3 do 6 miesięcy.
Patrz także punkt 4.8.

c) Działanie mutagenne i rakotwórcze
W kilku testach mutagenności fenytoiny nie stwierdzono takiego efektu jej podawania, jednak są dowody na to, że produkt leczniczy 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 produktu leczniczego może występować u człowieka.

Rakotwórczość

W przezłożyskowych badaniach rakotwórczości i badaniach rakotwórczości u zwierząt dorosłych fenytoinę podawano w karmie w ilości 30 do 600 ppm myszom i 240 do 2400 ppm szczurom. Guzy wątrobowokomórkowe występowały ze zwiększoną częstością u myszy i szczurów otrzymujących wyższe

dawki leku. W dodatkowych badaniach myszy otrzymywały fenytoinę w dawce 10 mg/kg mc., 25 mg/kg mc. lub 45 mg/kg mc., a szczury otrzymywały fenytoinę w dawce 25 mg/kg mc., 50 mg/kg mc. lub 100 mg/kg mc. w karmie przez 2 lata. Guzy wątrobowokomórkowe występowały ze zwiększoną częstością u myszy otrzymujących dawkę 45 mg/kg mc. Nie stwierdzono wzrostu częstości występowania guzów u szczurów. Znaczenie kliniczne występowania tych guzów u gryzoni jest nieznane.

Badania genotoksyczności wykazały, że fenytoina nie ma działania mutagennego u bakterii ani w komórkach ssaków *in vitro*. Wywiera działanie klastogenne *in vitro,* ale nie *in vivo*.

d) Wpływ produktu leczniczego 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. Ten produkt leczniczy kumuluje się w wątrobie płodu.
Częstość występowania wad rozwojowych po ekspozycji na fenytoinę w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego zależy od dawki produktu leczniczego. Z tego względu w ciąży zaleca się stosowanie produktu leczniczego 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%, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Epanutin parenteral nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi (w tym z roztworem glukozy lub z roztworem zawierającym dodatek glukozy) ze względu na wytrącanie się osadu fenytoiny – kwasu.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 ml fiolki z bezbarwnego szkła typu I zamykane bromobutylowym gumowym korkiem i aluminiowym kapslem z polipropylenowym zamknięciem typu flip-off zawierające 5 ml roztworu. Opakowanie zawiera 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Po otwarciu, niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy wyrzucić.

Produkt leczniczy Epanutin parenteral powinien zostać zużyty natychmiast po otwarciu. Produktu leczniczego Epanutin parenteral nie należy mieszać z innymi roztworami, gdyż dochodzi wówczas do krystalizacji fenytoiny - kwasu. Więcej informacji, patrz punkt 4.2 oraz 6.2.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2043

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.02.1981 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.04.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO