

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über die Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Phenytoin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35
Absatz 1 SGB V**

Vom 12. März 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf.....	3
4. Anlage.....	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. März 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Phenytoin, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

Die Festbetragsgruppe „Phenytoin, Gruppe 1“ in Stufe 1 wird wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Phenytoin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Kapseln, Tabletten, Filmtabletten, Suspension“

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Phenytoin, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Filmtabletten“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Phenytoin, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Phenytoin, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeit vorliegen, die gegen eine Bildung der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V wurde für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Verfahrensablauf

In seiner Sitzung am 12. März 2013 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde zugestimmt und der Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert. Der Unterausschuss hat nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. 03. 2013	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 12. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Phenytoin Gruppe: 1	Filmtabletten	91,98 mg (w)	50, 100, 200	Phenytoin-Natrium Aurobindo 100 mg Filmtabletten	Aurobindo

Anlage

Festbetragsgruppe:

Phenytoin

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

orale Darreichungsformen
verschreibungspflichtig
Kapseln, Tabletten, **Filmtabletten**, Suspension *

Wirkstoff	Phenytoin
Präparat	Phenytoin-Natrium Aurobindo 100 mg Filmtabletten
Hersteller	Aurobindo
Darreichungsform	Filmtabletten
Einzelwirkstärke	91,98 mg
Packungsgröße	50, 100, 200

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis-/Produktstand: 01.02.2013

Phenytoin**Stufe 1**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Kapseln, Tabletten, Suspension

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*	ggf. Datum FB-Service
91,98	100	14,65		
100	50	13,15		
100	100	15,03		
100	200	18,55		

*gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.01.2013 geltenden Fassung

WINAPO[®]SQL Lauer-Taxe	Stand: 01.02.2013	31.01.2013 15:31:27
---	--------------------------	----------------------------

PZN	Artikelname	Menge DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
00141350	PHENYTOIN-NATRIUM Aurobindo...	50 FTA	Aurobindo	N1	2,87	13,46	-,--
00141367	PHENYTOIN-NATRIUM Aurobindo...	100 FTA	Aurobindo	N2	4,52	15,48	-,--
00141373	PHENYTOIN-NATRIUM Aurobindo...	200 FTA	Aurobindo	N3	7,71	19,39	-,--

WINAPO[®]SQL Lauer-Taxe	Stand: 01.02.2013	31.01.2013 15:35:48
---	--------------------------	----------------------------

PHENYTOIN-NATRIUM Aurobindo 100 mg Filmtabletten	50 St AUROB
P 00 141 350 Arzneimittel, Verschr.pflicht	im Handel

Inhaltsstoffe:
<p>1 Tabl. enthält:</p> <ul style="list-style-type: none">  Phenytoin natrium 100 mg (Wirkstoff)  entspricht: Phenytoin 91,98 mg  Mannitol (Hilfsstoff)  Croscopovidon (Hilfsstoff)  Croscarmellose natrium (Hilfsstoff)  Magnesiumdistearat (Hilfsstoff)  Hypromellose (Hilfsstoff)  Macrogol 400 (Hilfsstoff)  Titandioxid (Hilfsstoff)  Natriumdodecylsulfat (Hilfsstoff)

PHENYTOIN-NATRIUM Aurobindo 100 mg Filmtabletten

50 St AUROB

P 00 141 350 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbiernummer	4795
Name	Aurobindo Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	AUROB
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Aurobindo

Bereich	Hauptadresse
Straße	Carl-von-Linde-Str. 38
Ort	85716 Unterschleißheim
Land	Deutschland (D)
Telefon	0 89/ 3 70 03 38-0
Telefax	0 89/ 3 70 03 38-22
E-Mail	info@aurobindo-pharma.de info@aurobindo.com
Internet	www.aurobindo-pharma.de

Bereich	Auftragsannahme NextPharma Logistics GmbH
Telefon	05 21/ 9 88 32 62 03, 05 21/ 9 88 32 62 67
Telefax	05 21/ 9 88 32 61 49
E-Mail	bettina.vogel@nextpharma.de natascha.wiethoelter@nextpharma.de

Bereich	Distribution NextPharma Logistics GmbH
Straße	Friedrich-Hagemann-Str. 62
Ort	33719 Bielefeld
Land	Deutschland (D)
Telefon	05 21/ 9 88 32 63 00
Ansprechpartner	Herr Sascha Hofmeister
Telefax	05 21/ 9 88 32 63 30
Ansprechpartner	Herr Sascha Hofmeister
E-Mail	sascha.hofmeister@nextpharma.de
Ansprechpartner	Herr Sascha Hofmeister
Internet	www.nextpharma.de
Ansprechpartner	Herr Sascha Hofmeister

Bereich	Retouren NextPharma Logistics GmbH
Straße	Reichenberger Str. 43
Ort	33719 Bielefeld
Land	Deutschland (D)
Telefon	05 21/ 2 08 31 78
Ansprechpartner	Frau Stefanie Urban
Telefax	05 21/ 2 08 31 80
Ansprechpartner	Frau Stefanie Urban
E-Mail	stefanie.urban@nextpharma.de
Ansprechpartner	Frau Stefanie Urban
Internet	www.nextpharma.de
Ansprechpartner	Frau Stefanie Urban



Phenytoin-Natrium Aurobindo 100 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Phenytoin-Natrium Aurobindo 100 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg
Phenytoin-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis grauweiße, ovale Filmtabletten
mit der Prägung „C“ auf der einen Seite und
„70“ auf der anderen Seite.
Die Größe beträgt 11,6 mm x 6,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Phenytoin-Natrium Aurobindo ist angezeigt
zur:

- Kontrolle von tonisch-klonischen Anfällen
(Grand-mal-Epilepsie), partiellen Anfällen
(fokalen Anfällen einschließlich Temporal-
lappenanfällen) oder einer Kombination
dieser Anfälle.
- Prophylaxe und Therapie von Anfällen
während oder nach neurochirurgischen
Eingriffen und/oder schweren Hirmau-
trauma.

Phenytoin-Natrium wurde auch zur Behand-
lung der Trigeminusneuralgie eingesetzt,
sollte aber in diesem Fall nur als Second-
line-Therapie angewendet werden, wenn
Carbamazepin unwirksam ist oder von den
Patienten nicht vertragen wird.

Hinweis: Phenytoin-Natrium ist nicht wirk-
sam beim Absence-Status oder bei der
Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämp-
fen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen.

Dosierung:

Die Dosierung sollte individuell erfolgen, da
es zwischen den Patienten bei gleicher Do-
sierung erhebliche Schwankungen der
Phenytoin-Serumspiegel geben kann. Die
Behandlung mit Phenytoin sollte mit niedri-
gen Dosen begonnen werden, die schritt-
weise erhöht werden, bis die
Anfallskontrolle erreicht ist oder bis toxische
Wirkungen auftreten. In einigen Fällen kön-
nen für eine optimale Dosisanpassung Be-
stimmungen der Serumkonzentration erfor-
derlich sein – die klinisch wirksame Kon-
zentration beträgt üblicherweise 10-20 mg/l
(40-80 µmol/l), obwohl einige Fälle von to-
nisch-klonischen Anfällen auch mit niedri-
geren Phenytoin-Serumspiegeln kontrolliert
werden können. Bei der empfohlenen Do-
sierung kann ein Zeitraum von sieben bis

zehn Tagen erforderlich sein, um Steady-
State-Konzentrationen von Phenytoin zu er-
reichen, weshalb Änderungen der Dosie-
rung nicht in Abständen von weniger als
sieben bis zehn Tagen erfolgen sollten. Die
Erhaltungstherapie sollte mit der niedrigs-
ten Dosis des Antikonvulsivums durchge-
führt werden, die eine Kontrolle der Anfälle
bewirkt.

Phenytoin-Natrium Filmtabletten enthalten
Phenytoin-Natrium. Auch wenn 100 mg
Phenytoin-Natrium auf Molekulargewichts-
basis 92 mg Phenytoin entsprechen, ist
dieses molekulare Äquivalent nicht unbed-
ingt auch biologisch äquivalent. Ärzte soll-
ten daher in Situationen, in denen die Dar-
reichungsform geändert werden muss, Vor-
sicht walten lassen und gegebenenfalls die
Serumkonzentration überwachen.

Prophylaxe und Therapie von Anfällen:

a) Einschleichende Dosierung

Erwachsene sowie Jugendliche ab 12 Jah-
ren (d.h. mit einem Körpergewicht über 50
kg) nehmen bis zu 3 Tabletten (entspre-
chend 300 mg Phenytoin) als Einzeldosis
oder verteilt auf bis zu 3 Dosen ein.
Die Anpassung der Dosis erfolgt nach den
klinischen Erfordernissen und unter Kontrol-
le der Phenytoin-Plasmakonzentration (ins-
besondere bei höheren Dosen).

Kinder bis zu 12 Jahren erhalten 2 mg
Phenytoin/kg Körpergewicht pro Tag. Die
tägliche Dosis kann schrittweise um 1 mg
pro kg Körpergewicht alle 3 Tage unter Be-
achtung der Phenytoin-Plasmakonzentra-
tion erhöht werden.

b) Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis wird individuell festge-
legt und richtet sich nach der
Anfallskontrolle, den Nebenwirkungen und
der Phenytoin-Plasmakonzentration.

c) Schnelle Aufsättigung

Eine schnelle Aufsättigung sollte nur statio-
när unter Kontrolle der Phenytoin-
Plasmakonzentration erfolgen.

Erwachsene sowie Jugendliche ab 12 Jah-
ren (d.h. mit einem Körpergewicht über 50
kg) nehmen bis zu 10 Tabletten (entspre-
chend 1 g Phenytoin) verteilt auf drei Dosen
(4 Tabletten, 3 Tabletten, 3 Tabletten) alle 2
Stunden ein. Ab dem zweiten Tag erfolgt
die Dosierung wie bei der einschleichenden
Dosierung.

Kinder bis zu 12 Jahren erhalten am 1. Tag
der Behandlung 5-8 mg Phenytoin/kg Kör-
pergewicht.

Ab dem 2. Tag erhalten Kinder ≥ 6 Jahre 2
Tabletten (entsprechend 200 mg Pheny-
toin) pro Tag.

Bei Kindern unter 6 Jahren wird die Dosis
ab dem 2. Tag entsprechend der Pheny-
toin-Plasmakonzentration festgelegt.

Trigeminusneuralgie:

Erwachsene nehmen 3 Tabletten pro Tag
(entsprechend 300 mg Phenytoin) als Ein-
zeldosis oder verteilt auf bis zu 3 Dosen.
Die Anpassung der Dosis erfolgt nach den
klinischen Erfordernissen und unter Kontrol-
le der Phenytoin-Plasmakonzentration (ins-
besondere bei höheren Dosen).

Art und Dauer der Anwendung:

Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssig-
keit (z.B. Wasser) eingenommen wer-
den.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von
der Grunderkrankung und dem Krankheits-
verlauf. Bei guter Verträglichkeit des Arz-
neimittels ist sie nicht begrenzt.

Neugeborene:

Die Resorption von Phenytoin nach oraler
Gabe ist bei Neugeborenen nicht vorher-
sehbar. Außerdem kann der Metabolismus
von Phenytoin herabgesetzt sein. Daher ist
es bei Neugeborenen besonders wichtig,
die Serumkonzentration von Phenytoin zu
überwachen.

4.3. Gegenanzeigen

Phenytoin darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Phenytoin
oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten
sonstigen Bestandteile.
- bei Überempfindlichkeit gegen andere
Hydantoine.
- bei vorbestehender schwerer Schädigung
der Blutzellen und des Knochenmarks.
- bei AV-Block II. und III. Grades oder
Adams-Stokes-Syndrom wegen seiner
Wirkung auf den Kammerautomatismus.
- bei Sick-Sinus-Syndrom, Sinusbradykar-
die und sinuatrialem Block.
- innerhalb der ersten drei Monate nach
Myokardinfarkt und bei eingeschränkter
Herzleistung (linksventrikuläre Auswurf-
fraktion <35%).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die An- wendung

Phenytoin-Natrium darf bei folgenden Er-
krankungen nicht eingenommen werden, es
sei denn, der Nutzen überwiegt eindeutig
die Risiken:

- Herzinsuffizienz
- eingeschränkte Lungenfunktion
- schwere Hypotonie (systolischer Blut-
druck unter 90 mm Hg)
- Bradykardie (weniger als 50 Schläge pro
Minute)
- sinuatrialer Block und AV Block I. Grades
- Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales
Verhalten wurde bei Patienten, die mit Anti-
epileptika in verschiedenen Indikationen
behandelt wurden, berichtet. Eine Metaana-
lyse randomisierter, placebo-kontrollierter
Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein
leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von
Suizidgedanken und suizidalem Verhalten.
Der Mechanismus für die Auslösung dieser



Phenytoin-Natrium Aurobindo 100 mg Filmtabletten

Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Phenytoin-Natrium nicht aus.

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

Wichtige Hinweise für die Behandlung:

Patienten mit genetisch determinierter langsamer Hydroxylierung können schon bei mittleren Dosen Zeichen einer Überdosierung entwickeln. In diesen Fällen muss die Dosis reduziert und die Phenytoin-Plasmakonzentration kontrolliert werden.

Präparatwechsel:

Phenytoin hat eine geringe therapeutische Breite und seine Resorption kann sehr schwankend sein. Falls ein Grund zu einem Wechsel auf ein anderes phenytoinhaltiges Präparat oder eine andere phenytoinhaltige Darreichungsform besteht, ist daher die Phenytoin-Plasmakonzentration engmaschig zu überwachen. Bei gleichbleibender Dosierung ist die Steady-State-Konzentration nach 5 bis 14 Tagen zu erwarten.

Ein plötzliches Absetzen von Phenytoin kann bei Patienten mit Epilepsie einen Status epilepticus auslösen. Wenn nach Auffassung des Arztes die Notwendigkeit für eine Dosisreduktion, ein Absetzen des Arzneimittels oder einen Ersatz durch ein alternatives Antiepileptikum besteht, sollte dies schrittweise erfolgen. Bei einer allergischen oder einer Überempfindlichkeitsreaktion kann jedoch ein rascher Ersatz durch eine alternative Therapie erforderlich sein. In diesem Fall sollte das alternative Arzneimittel ein Antiepileptikum sein, das nicht zur chemischen Klasse der Hydantoine gehört.

Phenytoin ist in hohem Maße an Proteine gebunden und wird umfassend in der Leber metabolisiert. Daher kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine Dosisreduktion erforderlich sein, um Kumulation und Toxizität zu verhindern. Bei verminderter Proteinbindung wie bei Urämie ist die Gesamtserumkonzentration von Phenytoin entsprechend vermindert. Die Konzentration der pharmakologisch aktiven freien Substanz ist jedoch wahrscheinlich nicht verändert. Deshalb kann unter diesen Umständen eine therapeutische Kontrolle mit Phenytoin-Gesamtkonzentrationen erreicht werden, die unter dem normalen Bereich von 10-20 mg/l (40-80 µmol/l) liegen. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, ältere Patienten oder schwer kranke Patienten zeigen möglicherweise frühzeitig Anzeichen einer Toxizität.

Phenytoin ist bei Absenceanfällen (Petit-mal) nicht wirksam. Falls tonisch-klonische Anfälle (Grand-mal) und Absenceanfälle

zusammen auftreten, ist eine Kombinationstherapie erforderlich.

Phenytoin kann den Glukosestoffwechsel beeinflussen und die Insulinfreisetzung hemmen. In Zusammenhang mit toxischen Phenytoin-Spiegeln wurde über Hyperglykämie berichtet. Phenytoin ist nicht zur Behandlung von Anfällen infolge von Hypoglykämie oder anderen Stoffwechselstörungen angezeigt.

Ein anhaltend über dem optimalen Bereich liegender Phenytoin-Serumspiegel kann zu Verwirrheitszuständen führen, die als „Delirium“, „Psychose“ oder „Enzephalopathie“ bezeichnet werden, oder selten zu einer irreversiblen Störung der Kleinhirnfunktion. Daher werden bei den ersten Anzeichen akuter Toxizität Bestimmungen der Phenytoin-Serumkonzentration empfohlen. Bei überhöhten Serumkonzentrationen ist eine Dosisreduktion angezeigt; bleiben die Symptome bestehen, wird die Beendigung der Behandlung mit Phenytoin empfohlen.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten während der Einnahme von Phenytoin wegen des Risikos verminderter Phenytoin-Plasmaspiegel und abgeschwächter klinischer Wirkungen von Phenytoin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Das Antikonvulsiva-Überempfindlichkeits-syndrom (Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome, AHS) ist ein seltenes arzneimittelinduziertes Multiorgansyndrom, das tödlich verlaufen kann und bei einigen Patienten unter Antiepileptikamedikation auftritt. Es ist durch Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie und andere Multiorganerkrankungen, häufig mit Beteiligung der Leber, gekennzeichnet. Der Mechanismus ist nicht bekannt. Der Zeitraum zwischen der ersten Arzneimittelexposition und dem Auftreten der Symptome beträgt üblicherweise 2-4 Wochen. Das Syndrom wurde aber auch bei Patienten berichtet, die Antikonvulsiva bereits seit 3 Monaten oder länger erhalten hatten. Zu den Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung des AHS zählen Patienten mit dunkler Hautfarbe, Patienten mit AHS in der Familienanamnese oder der eigenen Anamnese und immunsupprimierte Patienten. Das Syndrom ist bei vorher sensibilisierten Personen schwerer ausgeprägt. Die Patienten sollten auf Symptome des AHS achten und angewiesen werden, umgehend medizinische Hilfe einzuholen, falls entsprechende Symptome auftreten. Wird bei einem Patienten AHS diagnostiziert, ist Phenytoin abzusetzen und es sind geeignete unterstützende Maßnahmen durchzuführen.

Schwere Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidemaler Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenytoin-Natrium berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich

des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Phenytoin-Natrium beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d.h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenytoin-Natrium darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Phenytoin-Natrium behandelt werden.

Handelt es sich um einen leichteren Hautausschlag (masem- oder scharlachähnlich), kann die Behandlung wieder aufgenommen werden, wenn der Hautausschlag vollständig abgeklungen ist. In der veröffentlichten Literatur gibt es Hinweise, dass bei Patienten mit dunkler Hautfarbe ein erhöhtes, wenn auch seltenes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag, SJS, TEN und Hepatotoxizität bestehen kann.

In Studien an Patienten chinesischer Abstammung wurde bei Patienten, die Carbamazepin anwendeten, ein enger Zusammenhang zwischen dem Risiko der Entwicklung von SJS/TEN und dem Vorliegen von HLA-B*1502, einer erbten Allelvariante des HLA-B-Gens, festgestellt. Begrenzte Hinweise lassen darauf schließen, dass HLAB*1502 bei Patienten asiatischer Abstammung, die mit SJS/TEN assoziierte Arzneimittel einschließlich Phenytoin einnehmen, ein Risikofaktor für die Entwicklung von SJS/TEN sein kann. Bei HLA-B*1502-positiven Patienten ist zu erwägen, die Anwendung von Arzneimitteln einschließlich Phenytoin, die mit SJS/TEN assoziiert sind, zu vermeiden, wenn gleichwertige alternative Therapien verfügbar sind.

Personen, die von Thailändern oder Han-Chinesen abstammen

HLA-B*1502 kann mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) verbunden sein bei Personen, die von Thailändern oder Han-Chinesen abstammen und mit Phenytoin behandelt werden. Wenn bekannt ist, dass diese Patienten die Genvariante HLA-B*1502 aufweisen, sollte die Anwendung von Phenytoin nur in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen höher als die Risiken eingeschätzt wird.

Bei Menschen kaukasischer oder japanischer Herkunft ist die Häufigkeit des Allels HLA-B*1502 extrem gering. Deshalb können nach dem derzeitigen Kenntnisstand bezüglich des Risikos keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang gezogen werden. Adäquate Informationen über einen



Phenytoin-Natrium Aurobindo 100 mg Filmtabletten

Zusammenhang bei Personen anderer ethnischer Herkunft sind zurzeit nicht verfügbar.

Wirkung auf die Skelettmuskulatur

Von Phenytoin und anderen Antikonvulsiva, die das CYP450-Enzym induzieren, wird angenommen, dass sie den Knochenstoffwechsel indirekt durch Steigerung des Vitamin-D3-Stoffwechsels erhöhen. Dies kann bei langfristig behandelten Patienten mit Epilepsie zu Vitamin-D-Mangel und einem erhöhten Risiko für Osteomalazie, Knochenbrüche, Osteoporose, Hypokalzämie und Hypophosphatämie führen.

Da Phenytoin in vereinzelt Berichten mit der Exazerbation einer Porphyrie in Verbindung gebracht wurde, sollte seine Anwendung bei Patienten mit dieser Erkrankung mit Vorsicht erfolgen.

Die Therapie sollte während der ersten drei Monate monatlich und anschließend halbjährlich durch Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration, des Blutbildes, der Leberenzyme (AST, ALT, Gamma-GT), der alkalischen Phosphatase und bei Kindern zusätzlich der Schilddrüsenfunktion überwacht werden. Ein Blutbild mit einer mäßigen stabilen Leukopenie und einem isolierten Anstieg der Gamma-GT zwingt normalerweise nicht zum Abbruch der Behandlung.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

1. Arzneimittel, die den Phenytoin-Serumspiegel erhöhen können:

Amiodaron, Antiepileptika (Felbamate, Succinimide, Sulthiam, Valproinsäure), Antimykotika (unter anderen Amphotericin B, Fluconazol, Ketoconazol, Miconazol und Itraconazol), Antibiotika (z.B. Chloramphenicol, Erythromycin, Isoniazid, Sulfonamide, Benzodiazepine (z.B. Chlordiazepoxid, Diazepam), Calciumantagonisten (Diltiazem, Nifedipin), Cyclosporin, Zytostatika (Fluoropyrimidin, Fluorouracil), Disulfiram, H2-Antagonisten (z.B. Cimetidin, Ranitidin), Halothan, Methyphenidat, nicht-steroidale Antirheumatika (z.B. Azapropazon, Phenylbutazon, Salicylate), Omeprazol, Östrogene, orale Antikoagulantien (z.B. Dicoumarol), Phenothiazine, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin), Ticlopidin, Tolbutamid, Trazodon, trizyklische Psychopharmaka und Viloxazin.

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

Topiramate: Die Zugabe von Topiramate zu anderen Antiepileptika wie Phenytoin hat

keine Auswirkung auf deren Steady-State-Plasmakonzentrationen, außer bei vereinzelt Patienten, bei denen die Zugabe von Topiramate zu Phenytoin in einem Anstieg der Plasmakonzentration von Phenytoin resultieren kann. Dies ist möglicherweise auf die Hemmung eines spezifischen polymorphen Isoenzym zurückzuführen (CYP2C19). Als Konsequenz sollen die Phenytoinspiegel bei jedem Patienten unter Phenytoin, der klinische Zeichen oder Symptome von Toxizität aufweist, überwacht werden.

Oxcarbazepin: Oxcarbazepin und sein Monohydroxy-Metabolit (MHD) hemmen CYP2C19. Deshalb kann es bei hoher Dosierung von Oxcarbazepin und der gleichzeitigen Gabe anderer Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP2C19 metabolisiert werden (z.B. Phenytoin), zu Wechselwirkungen kommen. Die Phenytoin-Plasmakonzentration war um bis zu 40% erhöht, wenn Oxcarbazepin in Dosen von über 1.200 mg/Tag gegeben wurde. In diesem Fall kann eine Reduktion der Dosis des gleichzeitig verabreichten Phenytoins erforderlich sein.

2. Arzneimittel, die den Phenytoin-Serumspiegel senken können:

Diazoxid, Folsäure, Primidon, Reserin, Rifampicin, Sucralfat, Theophyllin und Vigabatrin.

Die Serumspiegel von Phenytoin können bei gleichzeitiger Anwendung pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, verringert sein. Dies ist Folge der Induktion von arzneimittel-metabolisierenden Enzymen durch Johanniskraut. Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut enthalten, sollten daher nicht mit Phenytoin kombiniert werden. Die induzierende Wirkung kann nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut noch mindestens 2 Wochen anhalten. Falls ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss der Plasmaspiegel des Antikonvulsivums kontrolliert und die Einnahme von Johanniskraut beendet werden. Der Plasmaspiegel des Antikonvulsivums kann auch nach Absetzen des Johanniskrauts noch ansteigen. Möglicherweise ist eine Anpassung der Dosis des Antikonvulsivums erforderlich.

Eine pharmakokinetische Studie der Wechselwirkungen zwischen oral verabreichtem Nelfinavir und Phenytoin ergab, dass Nelfinavir die AUC-Werte des Gesamtphenytoins und des freien Phenytoins um 29% bzw. 28% senkte. Deshalb sollte die Phenytoin-Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Nelfinavir kontrolliert werden, da Nelfinavir die Phenytoin-Plasmakonzentration senken kann.

3. Arzneimittel, die den Phenytoin-Serumspiegel erhöhen oder senken können:

Carbamazepin, Phenobarbital, Valproinsäure, Natriumvalproat, Benzodiazepine (z.B. Chlordiazepoxid, Diazepam), antineoplastische Mittel, bestimmte Antazida und Ciprofloxacin. Ebenso ist die Wir-

kung von Phenytoin auf die Serumspiegel von Carbamazepin, Phenobarbital, Valproinsäure und Natriumvalproat nicht vorherzusehen.

Akuter Alkoholkonsum kann die Phenytoin-Serumspiegel erhöhen, während chronischer Alkoholkonsum die Phenytoin-Serumspiegel senken kann.

4. Obwohl keine eigentliche pharmakokinetische Wechselwirkung, können trizyklische Antidepressiva und Phenothiazine bei empfänglichen Patienten Anfälle auslösen, sodass die Dosis von Phenytoin möglicherweise angepasst werden muss.

5. Arzneimittel, deren Wirkung durch Phenytoin beeinträchtigt wird:

Antiepileptika (Felbamate, Lamotrigin, Valproinsäure), Antimykotika (z.B. Azole), antineoplastische Mittel, Calciumantagonisten (z.B. Nicardipin, Nimodipin, Verapamil), Clozapin, Corticosteroide, Ciclosporin, Diazoxid, Digoxin, Furosemid, Methadon, neuro-muskuläre Blocker (Alcuronium, Pancuronium, Vecuronium), Östrogene, orale Kontrazeptiva (die kontrazeptive Wirkung kann unzuverlässig sein), orale Antikoagulantien (z.B. Dicoumarol), Praziquantel, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Paroxetin, Sertralin), Tetrazykline (z.B. Doxycyclin), Tacrolimus, Chinidin, Rifampicin, Theophyllin, trizyklische Psychopharmaka und Vitamin D.

Eslicarbazepin: In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von einmal täglich 1.200 mg Eslicarbazepinacetat und Phenytoin zu einer durchschnittlichen Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten Eslicarbazepin um 31-33%, wahrscheinlich verursacht durch Induktion der Glucuronidierung, sowie zu einer durchschnittlichen Zunahme der Exposition gegenüber Phenytoin um 31-35%, vermutlich infolge einer Hemmung von CYP2C19. In Abhängigkeit von der individuellen Reaktion können eine Erhöhung der Eslicarbazepin-Dosis und eine Verringerung der Phenytoin-Dosis erforderlich sein.

Zonisamid: Enzyminduktion: Bei Patienten mit Epilepsie, die CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin erhalten, ist die Exposition gegenüber Zonisamid geringer. Dieser Effekt ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht von klinischer Bedeutung, wenn Zonisamid zu einer vorbestehenden Therapie hinzugefügt wird. Veränderungen der Zonisamid-Konzentration können jedoch auftreten, wenn gleichzeitig CYP3A4-induzierende Antiepileptika oder andere Arzneimittel abgesetzt, neu eingesetzt oder in ihrer Dosierung verändert werden. In derartigen Fällen kann eine Anpassung der Zonisamid-Dosis erforderlich sein.

Topiramate: Phenytoin und Carbamazepin senken die Plasmakonzentration von Topiramate. Die zusätzliche Gabe oder das Absetzen von Phenytoin oder Carbamazepin



Phenytoin-Natrium Aurobindo 100 mg Filmtabletten

während der Topiramat-Therapie kann eine Dosisanpassung von Topiramat erfordern. Diese sollte durch Titration bis zur klinischen Wirksamkeit erfolgen.

Tiagabin: Antiepileptika, die wie Phenytoin Leberenzyme induzieren (CYP450), beschleunigen den Metabolismus von Tiagabin. Im Falle einer Kombination mit einem oder mehreren dieser Arzneimittel (Antiepileptika, Rifampicin), muss die Dosis von Tiagabin gegebenenfalls angepasst werden: Erhöhung der Tagesdosis und/oder eine häufigere Gabe, um den therapeutischen Effekt zu erzielen.

6. Arzneimittel, deren Wirkung durch Phenytoin verändert wird:

Warfarin: Die Wirkung von Phenytoin auf Warfarin ist unterschiedlich. Werden diese Substanzen kombiniert, sollte die International Normalized Ratio (INR) regelmäßig bestimmt werden.

Phenytoin kann die Toxizität von Methotrexat erhöhen.

Bei Verdacht auf mögliche Arzneimittelwechselwirkungen sind Serumspiegelbestimmungen besonders hilfreich.

Wechselwirkungen des Arzneimittels mit Laboruntersuchungen:

Phenytoin kann eine leichte Abnahme der Serumspiegel des gesamten und freien Thyroxins verursachen, möglicherweise als Folge eines gesteigerten peripheren Metabolismus. Diese Veränderungen führen nicht zu einer klinischen Hypothyreose und beeinflussen nicht die Konzentrationen des zirkulierenden TSH. Letzteres kann daher bei Patienten unter Phenytoin zur Diagnostik einer Hypothyreose verwendet werden. Phenytoin beeinträchtigt nicht die zur Diagnose einer Hypothyreose verwendeten Stimulations- und Suppressionstests. Es kann jedoch bei Dexamethason- oder Metyrapon-Tests zu Werten unterhalb der Normalwerte führen. Phenytoin kann erhöhte Serumspiegel von Glukose, alkalischer Phosphatase und Gamma-Glutamyltranspeptidase und verringerte Serumspiegel von Calcium und Folsäure hervorrufen. Es wird empfohlen, die Folat-Serumspiegel mindestens einmal alle 6 Monate zu bestimmen und, falls erforderlich, Folsäureergänzungsmittel zu verordnen. Phenytoin kann Blutzuckertests beeinträchtigen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aufgrund von Erfahrungen am Menschen besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Phenytoin während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann, wie kraniofaziale Dysmorphie, Anomalien der distalen Phalangen, prä- und postnatale Wachstumsverzögerung sowie kardiale Defekte. Aus diesem Grund sollte Phenytoin-Natrium während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit

Phenytoin aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, dass die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva vermindert sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Falls die Behandlung als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte Phenytoin vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verordnet werden, da die Häufigkeit von Geburtsdefekten mit steigender Dosis zunimmt. Die Plasmakonzentration von Phenytoin kann während der Schwangerschaft abfallen und postpartal wieder die ursprünglichen Werte erreichen. Deshalb sollten regelmäßige Bestimmungen der Phenytoin-Plasmakonzentration durchgeführt werden, um geeignete Dosisanpassungen zur Erhaltung einer ausreichenden Anfallskontrolle vornehmen zu können.

Es gab Einzelberichte von malignen Erkrankungen einschließlich Neuroblastom bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Phenytoin erhielten.

Bei Neugeborenen von epileptischen Müttern, die Phenytoin erhielten, wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt über neonatale Gerinnungsstörungen berichtet. Es hat sich gezeigt, dass Vitamin K1 diese Störung verhindert oder korrigieren kann. Es kann Müttern vor der Entbindung und Neugeborenen nach der Geburt verabreicht werden.

Stillzeit

Das Stillen wird für Frauen, die Phenytoin einnehmen, nicht empfohlen, da Phenytoin in geringen Mengen in die Muttermilch überzugehen scheint.

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

Bei Patienten, die gefährvolle Tätigkeiten ausüben (z. B. ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen), wird zur Vorsicht geraten, da die Behandlung mit Phenytoin zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schwindel und Benommenheit hervorrufen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktoide Reaktionen und Anaphylaxie.

Erkrankungen des Nervensystems

Die häufigsten Nebenwirkungen einer Phenytoin-Therapie betreffen das Nervensystem und sind meist dosisabhängig. Zu ihnen zählen Nystagmus, Diplopie, Ataxie, verwaschene Sprache, Koordinationsstörungen, geistige Verwirrung, Gedächtnisstörungen, kognitive Störungen, Parästhesien, Somnolenz, Benommenheit und Vertigo. Ebenfalls beobachtet wurden Schwindel, Schlaflosigkeit, vorübergehende Nervosität, zunehmende Reizbarkeit, moto-

rische Zuckungen, Geschmacksveränderungen und Kopfschmerzen. Vereinzelt wurde über phenytoininduzierte Dyskinesien einschließlich Chorea, Dystonie, hochfrequentem Ruhetremor und Asterixis berichtet, die jenen ähnlich waren, die durch Phenothiazin und andere Neuroleptika induziert werden. Es gab gelegentliche Berichte über eine irreversible Kleinhirnstörung, die mit einer schweren Phenytoin-Überdosierung oder langfristigen Phenytoin-Plasmakonzentrationen über 25 µg/ml in Zusammenhang stand. Eine überwiegend sensorische periphere Neuropathie wurde bei Patienten beobachtet, die eine Phenytoin-Langzeittherapie erhielten. Bei einer Langzeittherapie mit Phenytoin zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Valproinsäure, kann es zu Anzeichen einer Enzephalopathie kommen: erhöhte Anfallsfrequenz, Teilnahmslosigkeit, Stupor, muskulärer Hypotonus, choreatoiforme Dyskinesien und schwere Allgemeinveränderungen im EEG.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Erbrechen und Obstipation, toxische Hepatitis und Leberschädigung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Dermatologische Nebenwirkungen, manchmal von Fieber begleitet, eingeschlossen scharlach- oder masernähnliche Hautausschläge. Ein masernähnlicher Ausschlag tritt am häufigsten auf; eine Dermatitis wird seltener beobachtet. Zu anderen, schwerwiegenderen und seltenen Formen zählen bullöse, exfoliative oder purpurische Dermatitis, Lupus erythematodes, Hyperpigmentierung (Chloasma), schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Vergrößerung der Gesichtszüge, Lippenvergrößerung, Gingivahyperplasie, Hirsutismus, Hypertrichose, Peyronie-Krankheit und Dupuytren-Kontrakturen können selten auftreten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In Zusammenhang mit der Einnahme von Phenytoin wurde gelegentlich über hämatopoetische Komplikationen berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Dazu zählten Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie mit oder ohne Knochenmarksuppression und aplastische Anämie. Wenn Makrozytose und megaloblastische Anämie auftreten, sprechen sie im Allgemeinen auf eine Folsäure-Therapie an.

Es gab eine Reihe von Berichten, die auf einen Zusammenhang zwischen Phenytoin und der Entwicklung einer Lymphadenopathie (lokal und generalisiert) einschließlich benigner Lymphknotenhyperplasie, Pseudolymphom, Lymphom und Hodgkin-Krankheit schließen lassen. Obwohl ein



Phenytoin-Natrium Aurobindo 100 mg Filmtabletten

Dezember 2012

Kausalzusammenhang bisher nicht nachgewiesen werden konnte, erfordert das Auftreten einer Lymphadenopathie eine Differenzierung von anderen Lymphknotenerkrankungen. Eine Lymphknotenbeteiligung kann mit oder ohne Symptome und Anzeichen einer Serumkrankheit, z.B. Fieber, Hautausschlag und Leberbeteiligung, verlaufen. In allen Fällen einer Lymphadenopathie ist eine anschließende Überwachung der Patienten über einen längeren Zeitraum angezeigt. Es sollte alles versucht werden, um die Anfallskontrolle mit anderen Antiepileptika zu erreichen.

Während der Behandlung mit Phenytoin sollten regelmäßig Bestimmungen des Blutbilds durchgeführt werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Es wurde über ein Überempfindlichkeits-syndrom berichtet, das in seltenen Fällen tödlich verlaufen kann (zu dem Syndrom können unter anderem Symptome wie Arthralgie, Eosinophilie, Fieber, Leberfunktionsstörungen, Lymphadenopathie oder Hautausschlag zählen). Es können auch systemischer Lupus erythematodes, Polyarteriitis nodosa und Anomalien der Immunglobuline auftreten. Mehrere Einzel-fallberichte lassen darauf schließen, dass bei Patienten mit dunkler Hautfarbe ein erhöhtes, wenn auch seltenes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag und Hepatotoxizität bestehen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Sonstige Erkrankungen

Polyarthropathie, interstitielle Nephritis, Pneumonitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Knochenbrüche und Osteomalazie wurden mit der Phenytoin-Langzeitanwendung (>10 Jahre) von Patienten mit chronischer Epilepsie in Zusammenhang gebracht. Über Osteoporose und andere Störungen des Knochenstoffwechsels wie Hypokalzämie, Hypophosphatämie und verminderte Konzentrationen der Vitamin-D-Metaboliten wurde ebenfalls berichtet.

Reversible Muskelschwäche (myasthenisches Syndrom). Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Phenytoin über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Phenytoin den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Endokrine Erkrankungen

Störungen der Schilddrüsenfunktion können insbesondere bei Kindern auftreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Es gibt Hinweise in der Literatur, dass Phenytoin Porphyrinattacken auslösen kann.

Herzkrankungen

Selten sind insbesondere bei intravenöser Verabreichung von Phenytoin Asystolien durch Hemmung des Sinusknotens sowie Blockade der Überleitung und Unterdrü-

ckung des Kammerersatzrhythmus bei Patienten mit totalem AV-Block aufgetreten. Es können proarrhythmische Wirkungen in Form einer Veränderung oder Zunahme von Herzrhythmusstörungen auftreten, die zu einer schweren Beeinträchtigung der Herz-tätigkeit oder sogar zum Herzstillstand führen können. Insbesondere bei intravenöser Anwendung kann es zu Blutdruckabfall sowie Verschlechterung einer vorbestehenden Herz- und Ateminsuffizienz kommen. In Einzelfällen wurde Kammerflimmern ausgelöst. Vorhofflimmern und -flattern wird durch Phenytoin nicht behoben. Da die Refraktärzeit des AV-Knotens jedoch verkürzt werden kann, ist eine Beschleunigung der Kammerfrequenz möglich.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Erschöpfung

Wenn dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten, sollte die Behandlung überprüft und gegebenenfalls die Dosis reduziert werden, um eine Intoxikation zu vermeiden.

4.9. Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die letale Dosis bei Kindern ist nicht bekannt. Bei Erwachsenen wird die mittlere letale Dosis auf 2-5 g geschätzt. Die initialen Symptome einer Überdosierung sind Nystagmus, Diplopie, Tremor, Vertigo, Übelkeit, Magenbeschwerden, zerebellare Ataxie und Dysarthrie. Eine länger anhaltende Überdosierung kann sich durch starren Blick, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Apathie, Sedierung, Wahrnehmungs- und/oder Bewusstseinsstörungen sowie Anfälle äußern. Es kann zu einer irreversiblen Beeinträchtigung des Kleinhirns kommen. Schließlich fällt der Patient ins Koma, die Pupillen reagieren nicht mehr, es kommt zum Blutdruckabfall, gefolgt von Atemdepression und Apnoe. Der Tod tritt durch Atem- und Kreislaufdepression ein.

Hinsichtlich der Phenytoin-Serumspiegel, die zu Toxizität führen können, gibt es zwischen einzelnen Personen erhebliche Schwankungen. Nystagmus bei lateraler Blickrichtung tritt im Allgemeinen bei 20 mg/l und Ataxie bei 30 mg/l auf. Dysarthrie und Lethargie treten in Erscheinung, wenn die Serumkonzentration mehr als 40 mg/l beträgt. Aber es wurde auch über so hohe Konzentrationen wie 50 mg/l ohne Hinweise auf Toxizität berichtet.

Es wurde das 25-Fache der therapeutischen Dosis mit einer daraus resultierenden Serumkonzentration von über 100 mg/l (400 µmol/l) eingenommen mit anschließender vollständiger Genesung.

Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung erfolgt unspezifisch unter intensivmedizinischer Überwachung, da kein Antidot bekannt ist. Bei Einnahme von Phenytoin innerhalb der vorangegangenen 4 Stunden sollte der Magen entleert wer-

den. Bei fehlendem Würgereflex sollte die Atmung unterstützt werden. Es sollte Aktivkohle verabreicht werden. Wegen zentralvenöser, respiratorischer und kardiovaskulärer Depression sind möglicherweise Sauerstoff und unterstützende Beatmung erforderlich. Hämodialyse, forcierte Diurese und Peritonealdialyse sind wenig wirksam, eine Hämodialyse kann jedoch in Betracht gezogen werden, da Phenytoin nicht vollständig an Plasmaproteine gebunden ist. Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und Transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Zur Behandlung von schweren Intoxikationen bei Kindern wurden totale Austauschtransfusionen eingesetzt. Die Phenytoin-Plasmaspiegel können anfänglich noch weiter ansteigen und müssen daher überwacht werden.

Bei akuter Überdosierung muss an die Möglichkeit der Präsenz anderer ZNS-Sedativa einschließlich Alkohol gedacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika; Hydantoin-Derivate
ATC-Code: N03AB02

Phenytoin stabilisiert durch Hyperpolarisation die Membranen zentraler und peripherer Nerven und verhindert dadurch die Ausbreitung der Anfallsaktivität, schaltet jedoch nicht den primären Fokus der Anfallsentladung aus. Eine Verstärkung der inhibitorischen Impulse trägt zur antikonvulsiven Wirkung bei.

Phenytoin scheint die Anfallsschwelle eher zu stabilisieren als sie herabzusetzen und verhindert die Ausbreitung der Anfallsaktivität, statt den primären Fokus der Anfallsentladung auszuschalten.

Der Mechanismus, durch den Phenytoin seine antikonvulsive Wirkung entfaltet, ist noch nicht vollständig geklärt, mögliche beisteuernde Wirkungen sind jedoch:

1. Nicht-synaptische Wirkungen zur Senkung der Natriumleitfähigkeit, Steigerung der aktiven Natriumextrusion, Blockade des repetitiven Entladens und Reduzierung der posttetanischen Potenzierung
2. Postsynaptische Wirkung zur Steigerung der GABA-vermittelten Hemmung und Verminderung der exzitatorischen synaptischen Transmission
3. Präsynaptische Wirkungen zur Senkung des Calciumeinstroms und Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung.



Phenytoin-Natrium Aurobindo 100 mg Filmtabletten

Dezember 2012

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Phenytoin wird nach oraler Gabe aus dem Dünndarm resorbiert. Verschiedene Zubereitungsformen können die Bioverfügbarkeit von Phenytoin beeinflussen. Jedoch kann mithilfe nichtlinearer Techniken die Resorption als im Wesentlichen vollständig eingeschätzt werden. Die Bioverfügbarkeit unterliegt starken inter- und intraindividuellen Schwankungen. Nach einer oralen Einzeldosis wird der maximale Plasmaspiegel im Allgemeinen nach 4 bis 6 Stunden (Bereich 3 bis 12 Stunden) erreicht.

Nach der Resorption wird Phenytoin in der Körperflüssigkeit und im Liquor verteilt. Sein Verteilungsvolumen wird auf 0,52 bis 1,19 Liter/kg geschätzt. Phenytoin ist in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (bei Erwachsenen im Allgemeinen zu 90%). Bei Neugeborenen ist die Plasmaproteinbindung geringer.

Da Phenytoin einer Sättigungskinetik folgt, ist die Halbwertszeit von der Höhe des Plasmaspiegels abhängig. Die Halbwertszeit liegt zwischen 20 und 60 Stunden; bei Kindern ist sie in der Regel kürzer; bei Früh- und Neugeborenen sowie bei toxischen Dosen ist mit einer verlängerten Halbwertszeit zu rechnen. Der therapeutische Bereich der Plasmakonzentration liegt im Allgemeinen zwischen 10 und 20 µg/ml. Therapeutische Steady-State-Konzentrationen werden mindestens 7 bis 10 Tage nach Einleitung der Therapie erreicht.

Phenytoin wird zu 95% biotransformiert. Phenytoin wird in der Leber durch ein sättigbares Enzymsystem hydroxyliert. Kleine schrittweise Dosiserhöhungen können zu einem erheblichen Anstieg der Serumspiegel führen, wenn diese im oberen Bereich der therapeutischen Konzentrationen liegen. Der Hauptmetabolit ist das Glucuronid des p-Hydroxy-Diphenylhydantoin, das im enterohepatischen Kreislauf zirkuliert.

Die Parameter, die die Elimination steuern, unterliegen großen interindividuellen Schwankungen. Der durch eine vorgegebene Dosis erreichte Serumspiegel unterliegt daher ebenfalls einer großen Schwankungsbreite.

Phenytoin passiert die Placenta und erreicht im fetalen und mütterlichen Plasma ähnliche Konzentrationen. Phenytoin kumuliert in der Leber des Feten.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zur Sicherheit ergeben keine zusätzlichen Hinweise, die für den Verordner von Bedeutung sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mannitol (Ph.Eur.)
Crospovidon (Typ B)
Crospovidon (Typ A)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Tablettenüberzug:
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Natriumdodecylsulfat

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterverpackungen mit 50, 100 und 200 Filmtabletten.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aurobindo Pharma GmbH
Carl-von-Linde-Straße 38
85716 Unterschleißheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

83425.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig