

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epilan D Gerot 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje phenytoinum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 53,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: bílé, kulaté, bikonvexní tablety, na jedné straně s půlicí rýhou, průměr tablet 9 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epileptické záchvaty: generalizované tonicko-klonické záchvaty (grand mal), fokální křeče (Jacksonské), psychomotorické záchvaty (temporální záchvaty).

Prevence rozvoje záchvatu po závažných neurochirurgických výkonech nebo úrazech mozku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování musí být upravováno individuálně. Cílem je dosáhnout takového dávkování, které zajišťuje maximální kontrolu záchvatů s minimálními nežádoucími účinky.

V ojedinělých případech může být nedostatečná odpověď na léčbu způsobená nedostatečným dávkováním. Dávky mají být zvyšovány postupně o 25-50 mg, a pokud je to možné, za současné monitorace sérových hladin. Terapeutická sérová koncentrace se pohybuje mezi 5 až 20 mg/l (20-80 $\mu\text{mol/l}$).

Dospělí:

Dosud neléčení pacienti: začíná se dávkou 100 mg fenytoinu denně během prvního týdne, během druhého týdne se postupně zvyšuje na 200 mg denně a dále až do odeznění křečí. Následně může být

dávka snižována na individuální udržovací dávku. Ve většině případů je to 300 mg rozdělených do 3 dílčích dávek.

Maximální denní dávka je 500 mg fenytoinu.

Pacienti přecházející z jiné léčby na fenytoin: předcházející léčba má být postupně snižována a nahrazována během prvního týdne 100 mg fenytoinu, během druhého týdne 200 mg fenytoinu a dále tak, aby za 3-5 týdnů byla dřívější léčba zcela nahrazena přípravkem Epilan D Gerot. Je nutné se vyhnout náhlým změnám terapie, protože by mohlo dojít k vyprovokování křečí.

Pediatrická populace:

Doporučená dávka pro děti je 4-7 mg/kg/den, rozdělená do 2-3 dílčích dávek.

Maximální denní dávka pro děti je 300 mg fenytoinu.

Porucha funkce ledvin:

Vzhledem k snížené vazbě na plazmatické bílkoviny stoupá biologická dostupnost. Dávkování je třeba upravit podle hladiny fenytoinu v séru a celkového klinického obrazu.

Způsob podání

Perorální použití.

Tablety se užívají nerozkousané, během jídla nebo po jídle, zapíjejí se větším množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku, ostatní hydantoiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

AV blok II. a III. stupně s uniklým komorovým rytmem, sick sinus syndrom.

Sinoatriální blok.

Leukopenie.

Dekompenzovaná jaterní nedostatečnost.

Souběžné podávání fenytoinu s delavirdinem je kontraindikováno z důvodu možné ztráty virologické reakce a možné rezistence na delavirdin nebo třídu nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pozornost je nutná u pacientů s těžkou hypotenzí (systolický tlak pod 90 mm Hg), manifestní srdeční insuficiencí, plicní insuficiencí, sinusovou bradykardií (pod 50 tepů za minutu), AV blokem I. stupně, atriální fibrilací nebo flutterem síní.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin. U nich je třeba provádět pravidelné sledování a testy (viz níže).

Pozornost je nutná u pacientů s hyperglykemií.

Bylo zaznamenáno, že hyperglykemie je následek inhibičního účinku fenytoinu na uvolňování insulinu. U diabetických pacientů může také fenytoin zvyšovat hladinu glukózy v plazmě.

Léčba by měla být doprovázena pravidelným kontrolováním (během prvních tří měsíců v měsíčních intervalech, dále v šestiměsíčních intervalech) plazmatické hladiny fenytoinu, krevního obrazu, jaterních enzymů (ALT, AST, GMT), alkalické fosfatázy (možný ukazatel osteoporózy) a u dětí sledováním funkce štítné žlázy (růst). U pacientů, kteří užívají antikoagulantia, se doporučuje pravidelné sledování protrombinového času.

Pokud se vyskytnou na dávce závislé nežádoucí účinky, musí být léčba přehodnocena a dávka snížena, aby se zabránilo toxicitě.

Objevily se údaje naznačující souvislost mezi fenytoinem a rozvojem lymfadenopatie (místní nebo generalizované), jako je benigní hyperplazie uzlin, pseudolymfom, lymfom a Hodgkinova choroba. I když nebyl zjištěn kauzální vztah, výskyt lymfadenopatie ukazuje na potřebu odlišit tento stav od jiných patologických nálezů na lymfatických uzlinách. K postižení lymfatických uzlin může dojít s projevy a příznaky připomínajícími sérovou nemoc nebo i bez nich - tj. horečka, vyrážka a postižení jater. Ve všech případech lymfadenopatie je nutné následně sledovat pacienta po delší dobu. Pokud je to možné, měl by být pacient převeden na jiná antikonvulziva.

Vzhledem k tomu, že se ojediněle vyskytla hlášení o spojení fenytoinu s výskytem porfyrie, je třeba opatrnosti při léčbě pacientů s tímto onemocněním.

Údaje v literatuře naznačují, že kombinace fenytoinu, ozařování hlavy a postupného snižování dávek kortikosteroidů mohou být spojovány s rozvojem erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu a/nebo toxické epidermální nekrolýzy.

V případě výše uvedeného, kdy se u pacienta objevila lymfadenopatie, rozvoj porfyrie nebo závažných kožních reakcí, měly by být strukturně podobné látky (jako jsou barbituráty, sukcinimidy, oxazolidiny a podobné látky) podávány s opatrností.

Metabolismus CYP2C9

Fenytoin je metabolizován enzymem CYP2C9 cytochromu P450. Pacienti, kteří jsou nosiči variant CYP2C9*2 nebo CYP2C9*3 se sníženou aktivitou (středně rychlí nebo pomalí metabolizátoři substrátů CYP2C9), mohou být vystaveni riziku zvýšených plazmatických koncentrací fenytoinu a následné toxicity. U pacientů, kteří jsou známí nosiči alel CYP2C9*2 nebo *3 se sníženou aktivitou, se doporučuje pečlivé monitorování klinické odpovědi a může být nutné monitorování plazmatických koncentrací fenytoinu.

Příznaky toxicity se dříve objevují u pacientů s poruchou funkce jater, u starších pacientů a u pacientů s jiným závažným onemocněním.

Byly hlášeny případy akutní hepatitidy včetně ojedinělých případů jaterního selhání. Tyto případy se obvykle objevují během prvních dvou měsíců léčby a jsou spojovány s hypersenzitivním syndromem, který je charakterizován horečkou, kožní reakcí a lymfadenopatií. Další často hlášené nežádoucí účinky zahrnují žloutenku, hepatomegalii, zvýšení hladin sérových transamináz, leukocytózu a eosinofilii. Akutní fenytoinová hepatotoxicita může probíhat pod různým klinickým obrazem od rychlého zotavení až po fatální zakončení. U pacientů s akutními příznaky jaterní toxicity musí být fenytoin okamžitě vysazen a nesmí být dále podáván.

Náhlé vysazení fenytoinu může způsobit zvýšení frekvence záchvatů nebo vyvolat status epilepticus. Pokud je to možné, mají být dávky snižovány postupně během několika týdnů během zahajování léčby jiným antiepileptikem. Jestliže se léčba náhle přerušuje ze zdravotních důvodů, jiné antiepileptikum, které se podává, nesmí patřit do skupiny hydantoinů.

V případě výskytu osteomalacie, osteoporózy, poruchy funkce kostní dřeně a jaterních funkcí se fenytoin vysazuje postupně za lékařského dohledu.

Užívání fenytoinu je spojováno s rozvojem osteomalacie, což se přisuzuje jeho interferenci s metabolismem vitamínu D. V případě osteomalacie je doporučena substituce vitamínem D. Během dlouhodobé léčby má být podáváno nejméně 100 µg (4 000 IU) vitamínu D týdně.

Závažnou reakcí hypersenzitivity je léková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), charakterizované jako kožní vyrážka, horečka, zvětšení lymfatických uzlin a postižení vnitřních orgánů. U pacientů, kteří užívali fenytoin, byly zaznamenány případy DRESS.

Byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) po užití přípravku Epilan D Gerot.

Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvním týdnu léčby.

Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba přípravkem Epilan D Gerot má být přerušena.

Nejlepší výsledky při zvládnutí SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušení léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití přípravku Epilan D Gerot, **nesmí být** u pacienta Epilan D Gerot **nikdy znovu nasazen**. V případě méně závažných vyrážek (morbilliformní, skarlatiformní) je možné po kompletním vymizení příznaků znovu zvážit pokračování v léčbě. Pokud se ale příznaky objeví znovu kdekoli na kůži, je další léčba fenytoinem kontraindikovaná.

Přítomnost HLA-B*1502 může být spojena se zvýšeným rizikem rozvoje Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) u jedinců thajského nebo čínského původu, pokud jsou léčeni fenytoinem. U pacientů s pozitivním testem na přítomnost HLA-B*1502 může být užití fenytoinu zvažováno pouze v případě, kdy prospěch léčby převáží nad jejími riziky.

U bělošské a japonské populace je četnost výskytu HLA-B*1502 velmi nízká, proto není možné v současnosti stanovit spojitost s výše uvedeným rizikem výskytu SJS, stejně tak nejsou dostupné odpovídající informace o spojitosti rizika s jinými etniky.

V celogenomových asociačních studiích případů a kontrol u pacientů tchajwanského, japonského, malajského a thajského původu bylo zjištěno zvýšené riziko závažných kožních nežádoucích účinků (SCARs) u nosičů varianty CYP2C9*3 se sníženou aktivitou.

Sérové hladiny fenytoinu přetrvávající nad hranicí optimálního rozmezí mohou vyvolat stavy zmatenosti a mohou vzácně vést k ireverzibilní mozečkové dysfunkci. Doporučuje se proto při prvních známkách lékové toxicity stanovit sérovou hladinu léku. V případě vysoké sérové hladiny se doporučuje snížení dávky fenytoinu a pokud symptomy přetrvávají, doporučuje se ukončení léčby fenytoinem.

Pokud se při léčbě fenytoinem objeví makrocytóza nebo megaloblastová anémie, doporučuje se substituční léčba kyselinou listovou. Pokud se k léčbě fenytoinem přidá kyselina listová, může dojít k poklesu kontroly záchvatů.

Ženy ve fertilním věku

Fenytoin může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Prenatální expozice fenytoinu může zvýšit riziko závažných vrozených malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu (viz bod 4.6).

Přípravek Epilan D Gerot se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky.

Před zahájením léčby fenytoinem u ženy ve fertilním věku je nutné zvážit provedení těhotenského testu. Ženy ve fertilním věku musí být informovány v plném rozsahu o možných rizicích pro plod, pokud užívají fenytoin v průběhu těhotenství.

Ženy ve fertilním věku musí být informovány o nutnosti poradit se s lékařem v případě plánování těhotenství, aby se před početím a před vysazením antikoncepce zvážilo převedení na alternativní léčbu (viz bod 4.6).

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že užívají fenytoin a otěhotní nebo se domnívají, že by mohly být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a jeden měsíc po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může přípravek Epilan D Gerot způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce, a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných antikoncepčních metod (viz body 4.5 a 4.6).

Protože se u pacientů léčených antikonvulzivy může objevit intolerance alkoholu, je třeba se jeho konzumaci vyhnout. Navíc alkoholový exces může zvýšit sérové koncentrace fenytoinu, zatímco chronický abúzus jeho hladiny snižuje. Během léčby fenytoinem je také třeba se vyhnout podávání hypnotik.

U 20 % pacientů léčených fenytoinem se může objevit hyperplazie dásní. Výskyt tohoto nežádoucího účinku a jeho komplikací je možné snížit intenzivní dentální hygienou.

U pacientů s geneticky podmíněnou pomalou hydroxylací se mohou objevit i při středních dávkách známky předávkování. Proto se doporučuje redukce dávky za současného monitorování plazmatické koncentrace.

Fenytoin není účinný při léčbě absencí a k prevenci nebo léčbě febrilních křečí. Fenytoin také není vhodný k léčbě křečí hypoglykemického nebo metabolického původu.

Jestliže pacient trpí jak tonicko-klonickými záchvaty (grand mal) tak absencemi (petit mal), je zapotřebí kombinované terapie.

Fenytoin může uspíšit nebo zhoršit záchvaty typu absence a myoklonické záchvaty.

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a z dostupných údajů nelze vyloučit zvýšené riziko u fenytoinu.

Z tohoto důvodu mají být u pacientů sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a případně by měla být zvolena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) má být doporučeno, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky deprese a/nebo sebevražedných představ či chování.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Fenytoin je metabolizován enzymy jaterního cytochromu (CYP) P450 CYP2C9 a CYP2C19 a je zvláště citlivý na interakce tlumících přípravků, protože podléhá saturovatelnému metabolismu. Inhibice metabolismu může způsobit výrazný nárůst koncentrace fenytoinu v oběhu a zvýšit riziko toxicity přípravku.

Fenytoin je silným induktorem jaterních enzymů a může tak snížit hladinu léčiv metabolizovaných těmito enzymy.

Zvýšení hladiny fenytoinu mohou způsobit:

alkoholový exces, imipramin, sultiam, stejně jako následující skupiny látek (příklady jsou uvedeny v závorkách):

- analgetika/antirevmatika (azapropazon, fenylbutazon, salicyláty),
- anestetika (halotan),
- antibiotika (chloramfenikol, klarithromycin, isoniazid, sulfonamidy),
- antikonvulziva (felbamát, sukcinimidy),
- antimykotika (amfotericin B, flukonazol, ketokonazol, mikonazol, itrakonazol),
- benzodiazepiny/psychotropní látky (chlordiazepoxid, diazepam, disulfiram, trazodon, viloxazin, methylnfenidát),
- cytostatika (fluorouracil)
- H₂ antagonisté (cimetidin),
- hormony (estrogeny),
- blokátory kalciových kanálů / kardiovaskulární látky (amiodaron, diltiazem, nifedipin),
- antikoagulancia (dikumarol, tiklopidin),
- perorální antidiabetika (tolbutamid),
- inhibitory protonové pumpy (omeprazol)
- inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin).

Hladiny fenytoinu mohou být sníženy:

alkoholem při chronickém alkoholismu, reserpinem, diazoxidem, theofylinem, fluorochinolovými antibiotiky (jako je ciprofloxacin a rifampicin), antiretrovirotiky (např. fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir), sukralfátem a vigabatrinem.

Molindon-hydrochlorid obsahuje vápenaté ionty, které ovlivňují vstřebávání fenytoinu. Aby nedocházelo k ovlivnění absorpce, nemají se současně s fenytoinem podávat léky obsahující vápník (včetně antacid).

Sérové hladiny fenytoinu mohou být zvýšeny nebo sníženy:

- antikonvulzivy (jako např. karbamazepin, fenobarbital, natrium-valproát a kyselina valproová),
- benzodiazepiny/fenothiaziny a psychotropními látkami (chlordiazepoxid, diazepam).

Podobně ani vliv fenytoinu na sérové hladiny karbamazepinu, fenobarbitalu, kyseliny valproové a natrium-valproátu nelze předvídat.

Tricyklická antidepresiva mohou u citlivých pacientů vyvolat záchvaty, v tomto případě může být nezbytné upravit dávkování fenytoinu, nebo změnit antidepresivní terapii.

Fenytoin ovlivňuje sérovou koncentraci a/nebo účinek následujících látek nebo jejich skupin (příklady uvedeny):

- kortikosteroidy, kumarinová antikoagulancia, cyklosporin, diazoxid, furosemid, lamotrigin, theofylin a vitamin D, prazikvantel,
- antibiotika (doxycyklin, rifampicin, tetracyklin),
- antimykotika (azolová),
- cytostatika (teniposid),
- hormony (estrogeny, perorální kontraceptiva),
- blokátory kalciových kanálů / látky působící na kardiovaskulární systém (digitoxin, nikardipin, nimodipin, chinidin, verapamil),
- neuromuskulární blokátory (alkuronium, pankuronium, vekuronium, rokuronium),
- opioidní analgetika (methadon),
- perorální antidiabetika (chlorpropamid, glibenklamid, tolbutamid),
- psychotropní látky/antidepresiva (klozapin, paroxetin, sertralin),
- antiretrovirotika (např. delaviridin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir)
- inhibitory tyrosinkinázy (např. erlotinib, gefitinib, lapatinib, imatinib, sorafenib).

Léky, jejichž hladiny v séru a/nebo účinky mohou být sníženy fenytoinem:

- Perorální antikoagulancia (např. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban)
- lakosamid
- tikagrelor

Současné užívání fenytoinu a následujících látek může způsobit buď snížení, nebo zvýšení plazmatických hladin některé z látek:

barbituráty, propoxyfen, salicyláty, fenylbutazon, methylfenidát, tricyklické psychotropní látky, halotan, chloramfenikol, doxycyklin, rifampicin, cykloserin, aminosalicilová kyselina, isoniazid, kortikosteroidy, insulin, verapamil, methotrexát, antikoagulantia jako warfarin, sultiam, primidon, benzodiazepiny, valproát, karbamazepin, disulfiram a alkohol.

Souběžné podávání fenytoinu a valproátu bylo spojeno se zvýšeným rizikem hyperamonemie související s valproátem. Pacienti léčení současně těmito dvěma léky mají být sledováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky hyperamonemie.

Interakce s enterální výživou:

U pacientů s enterální výživou byly hlášeny nižší plazmatické hladiny fenytoinu, než byly očekávané. Proto se nedoporučuje podávat fenytoin současně s enterální výživou. U těchto pacientů je třeba častěji monitorovat hladiny fenytoinu.

Laboratorní testy:

Fenytoin může snížit hladinu jódu vázaného na bílkoviny krevní plazmy (PBI, protein-bound iodine), což může vést k nižším hodnotám v dexametazonovém nebo metyraponovém testu. Může také interferovat s krevními testy pro kalcium. Fenytoin může způsobit zvýšené hodnoty glykemie, ALT a GMT.

Další doporučení:

Vzhledem k možné interferenci s metabolismem kyseliny listové, vitamínu D a B₆, by tyto vitamíny měly být podávány profylakticky (viz také bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Fenytoin prochází u člověka placentou.

Prenatální expozice fenytoinu může zvýšit riziko vrozených malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu. U člověka je expozice fenytoinu v těhotenství spojena s 2 až 3krát vyšší četností závažných malformací než u běžné populace, kde je četnost 2–3 %. Malformace, jako jsou orofaciální rozštěpy, srdeční vady, kraniofaciální defekty, hypoplazie nehtů a prstů a abnormality růstu (včetně mikrocefalie a prenatálního růstového deficitu), byly hlášeny buď samostatně nebo jako součást fetálního hydantoinového syndromu u dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství užívaly fenytoin. U dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství užívaly fenytoin samostatně nebo v kombinaci s jinými antiepileptiky, byla hlášena porucha vývoje nervového systému. Studie týkající se rizik poruch vývoje nervového systému u dětí vystavených fenytoinu během těhotenství jsou protichůdné a riziko nelze vyloučit.

Jestliže se epileptický záchvat poprvé objeví v těhotenství, nemá se k léčbě používat fenytoin. Přípravek Epilan D Gerot se může používat v těhotenství pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu o rizicích spojených s užíváním fenytoinu v těhotenství a dostatečně jim porozumět.

Pokud se na základě pečlivého vyhodnocení rizik a přínosů zjistí, že není žádná vhodná alternativní možnost léčby a bude se pokračovat v léčbě přípravkem Epilan D Gerot, musí se použít nejnižší účinná dávka fenytoinu. Pokud žena plánuje otěhotnět, musí se vyvinout veškeré úsilí k převedení na vhodnou

alternativní léčbu před početím a před vysazením antikoncepce. Pokud žena během užívání fenytoinu otěhotní, musí být odeslána ke specialistovi, který znovu posoudí léčbu fenytoinem a zváží alternativní možnosti léčby.

Z důvodu metabolických změn během těhotenství je třeba monitorovat sérové hladiny. Pokud je to možné, je třeba se vyhnout kombinované terapii s jinými antiepileptiky.

Bylo prokázáno, že během posledních dvou měsíců těhotenství je jako prevence osteomalacie a neonatálního krvácení vhodné podávat vitamin D, kyselinu listovou a vitamin K.

Kojení

Fenytoin je vylučován do mateřského mléka a není vyloučeno, že může mít vliv na kojené dítě. U každé matky léčené fenytoinem by měl lékař před rozhodnutím o kojení individuálně zvážit jeho očekávanou prospěšnost vůči možnému riziku.

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Epilan D Gerot se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu a dostatečně porozumět riziku možného poškození plodu během užívání fenytoinu v těhotenství, a o tom, jak je důležité plánovat případné těhotenství. U žen ve fertilním věku je nutné zvážit provedení těhotenského testu před zahájením léčby přípravkem Epilan D Gerot.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a jeden měsíc po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může přípravek Epilan D Gerot způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce, a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce (viz bod 4.5). Musí být používána alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (jako je nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce se musí u každého případu posuzovat individuální okolnosti a zahrnout do diskuse pacientka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Epilan D Gerot má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Na začátku léčby, při zvyšování dávek, a/nebo pokud je fenytoin užíván v kombinaci s přípravky, které ovlivňují CNS, může být reaktivita ovlivněna v takovém rozsahu, že je porušena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To platí zvláště v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky fenytoinu se váží na CNS a jsou obvykle závislé na dávce. Zahrnují ataxii, zvýšenou podrážděnost, insomnii, psychomotorickou hyperaktivitu, tremor připomínající parkinsonismus, vertigo, dyskinezi, poruchu řeči, únavu, poruchu paměti nebo mentální poruchy, abnormální koordinaci a zmatenost.

Nežádoucí účinky se v závislosti na dávce objevují asi u 1/3 pacientů léčených fenytoinem, většinou při překročení plazmatické koncentrace 20 µg/ml. Jejich incidence stoupá se zvyšující se plazmatickou koncentrací a při kombinované léčbě. Nežádoucí účinky jsou obvykle reverzibilní a vzácně vyžadují přerušování léčby.

Při výskytu nežádoucího účinku nesouvisejícího s dávkou by měl být fenytoin nahrazen jiným antikonvulzivem.

b. Přehled nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Následující tabulka ukazuje četnost nežádoucích účinků, které byly zjištěny na základě postmarketingových zkušeností. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Četnost výskytu je definována pomocí následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

S ohledem na četnost výskytu jsou dostupné pouze neúplné údaje.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Vzácné	Různé poruchy krve a lymfatického systému ⁷ , včetně leukopenie ² , trombocytopenie ² .
	Není známo	Lymfadenopatie, včetně benigního zvětšení lymfatických uzlin, pseudolymfom, lymfom, Hodgkinova choroba (viz bod 4.4). Pancytopenie s nebo bez útlumu kostní dřeně ^{2, 7} Aplastická anemie ^{2, 7} Agranulocytóza ^{2, 7} Megaloblastová anemie ^{2, 7} Granulocytopenie ^{2, 7} Macrocytóza ^{2, 7} Čistá aplazie červené krevní řady
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Anafylaktoidní reakce Anafylaktická reakce Hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Není známo	Ztráta chuti k jídlu ²

<i>Psychiatrické poruchy</i>	Není známo	<p>Apatie²</p> <p>Insomnie</p> <p>Zmatenost</p> <p>Přechodná nervozita</p> <p>Zvýšená podrážděnost</p> <p>Zírání³</p>
<i>Poruchy nervového systému</i>	Není známo	<p>Ataxie</p> <p>Psychomotorická hyperaktivita</p> <p>Dyskineze</p> <p>Tremor připomínající parkinsonismus</p> <p>Narušená koordinace</p> <p>Chorea</p> <p>Dystonie</p> <p>Asterixis</p> <p>Parestezie</p> <p>Senzorická neuropatie</p> <p>Poruchy řeči</p> <p>Poruchy paměti nebo mentální poruchy</p> <p>Poruchy vnímání²</p> <p>Poruchy vědomí²</p> <p>Sedace²</p> <p>Somnolence</p> <p>Vertigo</p> <p>Bolest hlavy</p> <p>Alterovaná chuť</p> <p>Nystagmus³</p>
<i>Poruchy oka</i>	Není známo	Diplopie ³
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	Polyarteritis nodosa

<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté	Hyperplazie dásně ⁴
	Není známo	Zvracení ³ Nauzea ³ Žaludeční diskomfort ³ Zácpa ³
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Není známo	Toxická hepatitida Žloutenka
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	Morbiliformní vyrážka ⁵ Hypertrichóza
	Méně časté	Chloasma
	Vzácné	Toxická epidermální nekrolýza (viz bod 4.4) Hirsutismus
	Velmi vzácné	Bulózní, exfoliativní nebo hemoragická dermatitida Stevensův-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4)
	Není známo	Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS, viz bod 4.4) Vyrážka podobná spále ⁵
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Není známo	Lupus erythematosus Osteoporóza ⁶ Osteopenie ⁶ Osteomalacie ¹ Zhrubnutí rysů v obličeji Zvětšení rtů Dupuytrenova kontraktura
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Není známo	Zlomenina kostí ⁶
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Není známo	Peyronieova choroba

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Není známo	Únava
<i>Vyšetření</i>	Časté	Zvýšená gamaglutamyltransferáza
	Není známo	Snížený obsah kostních minerálů Snížení hmotnosti ² Zvýšená alkalická fosfatáza
¹ U citlivých pacientů nebo u pacientů s poruchou metabolismu vápníku (zvýšená alkalická fosfatáza) se může vyskytnout osteomalácie, která dobře reaguje na podání vitamínu D. ² Zejména při dlouhodobé p.o. léčbě při vysokých plazmatických hladinách ³ Závislé na dávce ⁴ Viz bod c níže (Pediatriká populace) ⁵ Někdy doprovázené horečkou ⁶ U pacientů dlouhodobě léčených fenytoinem. Mechanismus, kterým fenytoin ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán. ⁷ Někdy fatální		

c. Pediatriká populace

Profil nežádoucích účinků fenytoinu je obecně u dětí a dospělých podobný. U pediatrikých pacientů a pacientů se špatnou hygienou dutiny ústní se častěji objevuje hyperplazie dásní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Letální dávka u pediatrikých pacientů není známa, u dospělých se pohybuje mezi 2-5 gramy. Počáteční symptomy akutní intoxikace jsou nystagmus, ataxie, dysartrie. Dalšími příznaky je třes, hyperreflexie, somnolence, letargie, nezřetelná řeč, rozmazané vidění, nauzea a zvracení. Pacient může upadnout i do

kómatu, mohou vymizet pupilární reflexy a může se objevit hypotenze. Respirační a cirkulační kolaps může způsobit i úmrtí.

Léčba akutní intoxikace

Léčba je symptomatická, specifické antidotum není. Plazmatické koncentrace fenytoinu mohou dokonce i po ukončení podávání látky po nějakou dobu stále stoupat. Vzhledem k nelineární farmakokinetice je biologický poločas při vysokých plazmatických hodnotách vyšší než 60 hodin, při nízkých okolo 20 hodin. Po perorální intoxikaci je vhodná laváž žaludku a podání aktivního uhlí. Obecně je třeba intenzivní péče a dohled. Hemodialýza, peritoneální dialýza, totální substituční transfuze či forsírovaná diuréza mají podle dat dostupných do této doby pouze nepatrný význam, což je způsobeno vysokou vazbou na plazmatické proteiny (90 %) a téměř žádnou rozpustností ve vodě. Jako vhodnější metoda je doporučována intenzivní péče a podpůrná opatření bez speciálních detoxikačních procedur, ale s monitorováním sérových hladin fenytoinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, hydantoináty

ATC kód: N03AB02

Mechanismus účinku

Fenytoin patří do skupiny hydantoinů se silným antikonvulzivním účinkem. Prostřednictvím hyperpolarizace má stabilizační účinek na membrány centrálních a periferních nervů, čímž inhibuje šíření záchvatové aktivity v mozkové kůře. Posílení inhibičních impulsů v mozečku napomáhá antikonvulzivnímu efektu. Zároveň fenytoin účinkuje jako kompetitivní antagonist na straně myokardiálního digitálisového receptoru. Na rozdíl od lokálních anestetik fenytoin neovlivňuje vedení nervovými vlákny. Neovlivňuje stimulační práh a normální excitační vzorec, ale stabilizuje neuronální membránu proti ovlivnění repetitivními stimuly.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Jako slabá kyselina je fenytoin v kyselém prostředí žaludku téměř nerozpustný. K absorpci dochází hlavně v duodenu a jejunu. Maximální plazmatické hladiny je dosaženo za 4-12 hodin po podání jedné dávky.

Distribuce

Po vstřebání se fenytoin váže přibližně z 90 % na plazmatické bílkoviny, převážně na albumin. Nízký podíl albuminu, který se vyskytuje např. u nutričních deficitů nebo u jaterních a ledvinných onemocnění, zvyšuje podíl volného fenytoinu. Plazmatický biologický poločas je 7-42 hodin, obecně je kratší u dětí než u dospělých. Vyrovnané terapeutické hladiny je dosaženo za 7-10 dnů. Průměrné terapeutické rozmezí leží mezi 10 a 20 µg/ml, koncentrace nad 25 µg/ml jsou spojovány s toxickými účinky

fenytoinu. Fenytoin volně prochází placentární bariérou, takže hladiny v mateřské a fetální krvi jsou vyrovnané.

Eliminace a biotransformace

Pouze přibližně 5 % fenytoinu je vylučováno v nezměněné formě močí nebo stolicí. Většina fenytoinu je metabolizována v játrech na 5-(p-hydroxyfenyl)-5-fenylhydantoin, který je konjugován s kyselinou glukuronovou a následně vylučován ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Poločas fenytoinu se zvyšující plazmatickou koncentrací stoupá (např. nad 25 µg/ml) a blíží se k saturační kinetice. Zdá se, že je to způsobeno saturací metabolismu enzymového systému (cytochrom P-450) a kompetitivní inhibicí jaterních hydroxyláz hlavním metabolitem (p-hydroxydifenylhydantoin). Následné zvýšení dávky fenytoinu dokonce i v obvyklém rozpětí 100-300 mg denně může u některých pacientů vést k toxickým příznakům. To může být vysvětleno tím, že sérové hladiny mohou vzrůstat exponenciálně po podání vyšších dávek léčivé látky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích akutní toxicity po perorálním podání provedených na myších a potkanech byla zjištěna LD₅₀ mezi 490-1800 mg/kg (myši) a 2500 mg/kg (potkani). TD₅₀ (minimální neurotoxická dávka) po perorálním podání je u myši mezi 71 a 165 mg/kg. Toxické dávky při chronickém podávání se stejně jako u studií akutní toxicity týkají CNS a jsou závislé na dávce.

Ve studiích na zvířatech byl prokázán teratogenní účinek, ale ne mutagenní nebo kancerogenní. V klinické praxi nebyly zjištěny žádné mutagenní nebo kancerogenní signály.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, želatina, sodná sůl karmelózy, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVdC blistr, papírová krabička.

Velikost balení: 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, Lannach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

21/964/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15.12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 7.2.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 8. 2021