КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20142261
Разрешение № II-26990/01-09-2014
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епилан Д 50 mg/ml инжекционен разтвор
Epilan D 50 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: Всяка ампула инжекционен разтвор съдържа етанол 96% v/v (421,0 mg на 5 ml). .
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

- <u>Статус епилептикус и серийни гърчове</u>

а) Възрастни и юноши над 12 годишна възраст:
Обичайната интравенозна начална доза за статус епилептикус е 15 до 20 mg/kg/телесно тегло. Инжектирането трябва да се извършва бавно, като скоростта не трябва да надвишава 50 mg/минута.
При персистиране на епилептичния статус, след 10 до 30 минути, може да се приложат интравенозно последващи дози от 5 mg/kg/телесно тегло до достигане на обща доза от 30 mg/kg. Оптимален терапевтичен ефект може да се постигне само с достатъчно висока начална интравенозна доза на насищане (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
В случай, че състоянието може да се контролира с началната доза, поддържащата доза трябва да бъде в рамките на 6 mg/kg телесно тегло дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

б) Деца до 12 годишна възраст:

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

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

- Предотвратяване на гърчове в деня на неврохирургична интервенция и докато не е възможно орално приложение:

а) Възрастни и юноши над 12 годишна възраст:
1 до 2 ампули Епилан Д инжекционен разтвор дневно (съответстващ на 3,5-7,5 mg/kg телесно тегло фенитоин), интравенозно, с максимална скорост 0,5 ml/min (съответстващо на 25 mg фенитоин за минута).

б) Деца до 12 годишна възраст:
Дозата при деца се определя въз основа на възрастта и телесното тегло.
На децата до 12 годишна възраст трябва да се прилагат 5 до 6 mg/kg телесно тегло фенитоин.
Скоростта на инжектиране трябва да се намали в зависимост от теглото и възрастта на отделното дете.
Пример: На дете с тегло 25 kg ще бъдат приложени 2,5 ml инжекционен разтвор (= 125 mg фенитоин) при дневна доза от 5 mg/kg телесно тегло и 3 ml инжекционен разтвор (= 150 mg фенитоин) при дневна доза от 6 mg/kg телесно тегло.

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

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

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

- Пациенти в напреднала възраст (над 65 години):
  При пациенти в напредна възраст намаленият капацитет на свързване с албумина, а от оттам и по-високите нива на свободния фенитоин могат да доведат до токсични симптоми в ранен етап. Освен това, при тази група пациенти би трябвало да се очаква намаляване на клирънса.

При пациенти в напреднала възраст (над 65 години) се препоръчва дозата да се редуцира с около 25% в сравнение с дозата при по-млади възрастни и непрекъснато да бъдат наблюдавани.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Начин на приложение:
Епилан Д инжекционен разтвор трябва да се прилага само интравенозно, тъй като при интрамускулно приложение абсорбцията е по-бавна и по-малко предвидима.
Трябва да се избягва подкожно и паравенозно инжектиране поради алкалния характер на Епилан Д инжекционен разтвор, което може да причини некроза на тъканите. След интравенозно приложение на фенитоин са наблюдавани раздразнения или възпаление на меките тъкани на мястото на инжектиране (със или без екстравазация). Раздразненията могат да варират от слаби усещания за болка до тъканна некроза и десквамация (вж. точки 4.4 и 4.8).
Епилан Д инжекционен разтвор не трябва да се смесва с други разтвори, тъй като фенитоин ще кристализира.
Трябва да се избягва аспириране на кръв за проверка на правилното позициониране на иглата, защото кръвта може да коагулира в спринцовката в резултат на алкална реакция и не трябва да се реинжектира. Интравенозното инжектиране трябва да се последва от инжектиране на стерилен физиологичен разтвор, за да се предотврати локално венозно възпаление.

4.3 Противопоказания

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

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Епилан Д не трябва да се използва при:
- изразена сърдечна недостатъчност;
- белодробна недостатъчност;
- AV блок първа степен;
- предсърдно трептене, предсърдно мъждене.

При прилагане на високи дози необходими за лечението на статус епилептикус трябва да се обърне особено внимание на известните неврологични, сърдечни и съдови нежелани реакции, а пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за сърдечносъдови симптоми и след овладяване на статус епилептикус.
Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации.
Интравенозното прилагане на Епилан Д трябва да се провежда внимателно и да се съпровожда с мониториране на кръвното налягане и ЕКГ. Като предпазна мярка, трябва да има на разположение оборудване за реанимация при спешни случаи. Хемодинамичните нежелани реакции биха могли в значителна степен да се предотвратят посредством бавно прилагане на лекарствения продукт и, при необходимост, използване на достатъчни количества дигиталис.
Възникналата синусова брадикардия като нежелана реакция от инжектирането на фенитоин може лесно да се коригира с атропин или орципреналин. Най-често отбелязваните нежелани реакции вследствие твърде бързото интравенозно инжектиране са хипотония, проводни нарушения на сърцето (брадикардия, AV блок от всички степени, асистолия, камерно мъждене) и/или свързани с ЦНС симптоми, особено при пациенти със сърдечно-белодробно заболяване или мозъчна склероза.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пациентите с кожни реакции трябва да се свържат с лекуващия лекар.
При поява на сериозни кожни алергични реакции, прилагането на фенитоин трябва постепенно да се преустанови под лекарско наблюдение. Това се отнася и за появата на остеомалация, остеопороза, както и увреждане на функцията на костния мозък и на черния дроб.
Развитието на остеомалация се свързва с лечението с фенитоин; то се отдава на интерференцията на фенитоин с метаболизма на витамин D.

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

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

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

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

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

В публикуваната литература се предполага, че може да има повишен, въпреки все още рядко, риск от реакции на свръхчувствителност, включително кожен обрив, SJS, TEN, хепатотоксичност и синдром на свръхчувствителност към антиконвулсант (Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome, AHS) (вж. по-долу) при чернокожи пациенти.
Ограничените данни за пациенти с азиатски произход, лекувани с вещества, които могат да предизвикат SJS/TEN (включително фенитоин) предполагат, че наличието на човешки левкоцитен антиген - B*1502 (Human leukocyte antigen, HLA-B*1502), наследен алелен вариант

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

на HLA-B ген, може да е рисков фактор за развитие на SJS/TEN. Следователно, ако за пациентите се знае, че са позитивни за HLA-B*1502, употребата на фенитоин трябва да се има предвид, само ако се счита, че ползите надвишават риска.

Синдромът на свръхчувствителност към антиконвулсант (AHS) е рядък лекарствено индуциран мултиорганен синдром, който е потенциално фатален и се появява при някои пациенти, приемащи антиконвулсантно лекарство. Той се характеризира с треска, обрив, лимфаденопатия и друга мултиорганна патология, често чернодробна. Механизмът е неизвестен. Интервалът между първата лекарствена експозиция и симптомите обикновено е 2-4 седмици, но има съобщения и при отделни пациенти, получаващи антиконвулсанти в продължение на 3 и повече месеца.
Пациентите с по-висок риск от развитие на AHS включват пациенти със семейна анамнеза за AHS или които са имали в миналото този синдром, както и имуносупресирани пациенти. Синдромът е по-тежък при сенсибилизирани преди това пациенти. Ако даден пациент е диагностициран с AHS, спрете приема на фенитоин и вземете подходящи помощни мерки.

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

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

В случай, че пациентите страдат както от тонично-клонични гърчове (Grand mal), така и от абсентни припадъци (Petit mal), обикновено е необходимо провеждане на комбинирано антиепилептично лечение.
Фенитоин не е подходящ за лечение на гърчове в резултат на хипогликемия или други метаболитни причини. Най-важна е внимателната диагноза.

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

Серумните нива на фенитоин, поддържани над оптималния интервал могат на предизвикат състояния на обърканост, разглеждани като „делириум", „психоза" или „енцефалопатия", или, рядко, необратима церебрална дисфункция. Следователно, при първия признак на остра токсичност, трябва да бъдат определени серумните нива на лекарството. Редуциране на дозата на фенитоиновата терапия е показано, ако серумните нива са прекалено високи. Ако симптомите остават, препоръчва се прекратяване на лечението с фенитоин.
По възможност, преминаването на пациента към лечение с алтернативна лекарствена форма на фенитоин трябва да става, като се проследяват плазмените концентрации на фенитоин.

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

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение
Фенитоин се разпределя бързо във всички тъкани. След интравенозно инжектиране сходни концентрации в плазмата и мозъка се достигат в рамките на няколко минути.
10 до 20 минути след еднократно интравенозно инжектиране на 3 mg/kg или 250 mg фенитоин, се достигат средни плазмени концентрации от около 5 mg/l. При инфузия на фенитоин 750-100 mg дневно може да се достигнат по-високи плазмени концентрации от около 20 mg/l.
Около 90% от фенитоина се свързва с плазмените протеини, предимно с албумина. Ако пациентът има ниски нива на албумин, напр. при хранителен недоимък, чернодробно или бъбречно заболяване, процентът на свободния фенитоин се увеличава.
Фенитоинът свободно преминава през плацентарната бариера, като нивата в майчината и феталната кръв са балансирани.

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

Кинетиката на фенитоина е дозозависима. Тъй като елиминацията на фенитоина следва сатурационна кинетика, полуживотът зависи от серумните нива. Той варира между 20 и 60 часа, но обикновено е по-кратък при деца и по-дълъг при недоносени и други новородени, както и след прилагане на токсични дози. Терапевтичните граници на плазмените концентрации са обикновено между 10 и 20 µg/ml; концентрации над 25 µg/ml може вече да са токсични.
Само около 5% от приложения фенитоин се излъчва непроменен с урината и изпражненията.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност
Неклиничните данни показват тератогенност.
Освен многобройните негативни данни по отношение на потенциалните мутагенни ефекти на фенитоин, налице са някои свидетелства, че продуктът може да предизвика хромозомна мутация. Окончателни заключения обаче не могат да се направят поради недостатъчно качество на проведените проучвания.
При продължителни проучвания при мишки са установени злокачествени и доброкачествени пролиферативни изменения на лимфната система. Не е ясно значението на тези данни за хората. Клиничният опит не показва някакви мутагенни или канцерогенни ефекти при пациенти, лекувани с фенитоин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества
Натриев хидроксид, пропиленгликол, вода за инжекции.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.2 Несъвместимости

Фенитоин не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или инфузионни разтвори, тъй като ще кристализира.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 или 5 ампули от безцветно стъкло (тип I), всяка от 5 ml.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

май/2014

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *