

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Епилан Д 100 mg таблетки  
Epilan D 100 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 100 mg фенитоин (phenytoin).

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели, кръгли двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна. Таблетката може да се раздели на две равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Епилептични гърчове: генерализирани тонично-клонични (grand mal) и огнищни (Джаксънови) гърчове, психомоторни гърчове (при огнище в темпоралния дял).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката трябва да се определя индивидуално. Целта е определяне на доза позволяваща максимален контрол на гърчовете при минимални нежелани лекарствени реакции.

#### Възрастни:

*Пациенти, които не са лекувани преди това:*

Лечението се започва с една таблетка дневно за една седмица, след което през втората седмица дозата се увеличава на две таблетки дневно. По-нататък дозата може да се увеличава до спиране на пристъпите. След това дозата може да се намали, докато се намери индивидуалната поддържаща доза. В повечето случаи тя е три таблетки дневно, разделени на три отделни приема.

Максимална дневна доза: 5 таблетки.

*Пациенти, при които се преминава на лечение с фенитоин след като преди това са провеждали различна терапия :*

1 таблетка дневно през първата седмица, 2 таблетки през втората седмица и т. н. до пълно заместване на първоначално приемания медикамент с Епилан Д 100 mg таблетки след 3 до 5 седмици. Трябва да се избягват внезапните промени в терапията, тъй като това може да доведе до остро възобновяване на гърчовете.

#### Деца:

Препоръчителната дозировка за деца е 4-7 mg на килограм телесна маса дневно, разделена на два или три приема.

Максимална дневна доза: 300 mg.

В отделни случаи незадоволителен клиничен ефект може да се дължи на прилагането на ниска доза. Тогава дозата трябва да се увеличава постепенно с 25-30 mg, при възможно мониториране на серумното ниво на продукта.

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Контролна таблица на продукта - Приложение 1	
Код на продукта	3600015
Датум на издаване	31.12.2016



Терапевтичните серумни концентрации на медикамента са в границите 5-20 mg/l (20-80 μmol/l).

#### Дозировка при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност:

Бионаличността на лекарството нараства поради намаляване на свързването му с протеините. Препоръчва се адаптиране на дозата на базата на серумното ниво на фенитоина, както и в съответствие с общата клинична картина.

#### Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат цели, без да се дъвчат, с много течност по време или след хранене.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към фенитоин и хидантоинови производни, както и към помощните вещества, AV блок втора и трета степен с камерен заместителен ритъм, SA блок, левкопения, декомпенсирана чернодробна недостатъчност.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти с тежка хипотония (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg), изразена сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, синусова брадикардия (< 50 удара в минута), AV блок първа степен, предсърдно мъждене, камерно мъждене.

Изисква се специално внимание при приложение на фенитоин при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. По време на лечението трябва да се провеждат редовен контрол и кръвни изследвания (виж по-долу).

Необходимо е лекарственото средство да се прилага внимателно при пациенти с хипергликемия.

Съобщава се за случаи с хипергликемия вследствие на инхибиращия ефект на фенитоин върху секрецията на инсулин. Фенитоин може също така да доведе до повишаване на серумните нива на глюкозата при пациенти със захарен диабет.

По време на лечението се изисква редовно следене (един път месечно през първите три месеца, след което на шестмесечни интервали) на плазмените нива на фенитоин, кръвната картина, чернодробните показатели (GOT, GPT, гама-GT), алкалната фосфатаза (потенциален показател за остеопороза), а при деца, функцията на щитовидната жлеза (хормон на растежа). При пациенти, приемащи антикоагуланти, се препоръчва също така редовно мониториране на протромбиновото време.

При поява на дозозависими нежелани лекарствени реакции трябва да се преоцени лечението и дозировката да се намали, за да се предотврати възникването на токсичност.

Има съобщения, в които се предполага наличие на връзка между фенитоин и развитието на лимфаденопатия (локална или генерализирана) включваща бенигна хиперплазия на лимфните възли, псевдолимфом, лимфом и болест на Hodgkin. Въпреки че не е установена причинно-следствена връзка, появата на лимфаденопатия показва необходимостта от разграничаване на подобно състояние от други видове патология на лимфните възли. Засягането на лимфните възли може да се прояви с или без симптоми и признаци наподобяващи серумна болест – напр. фебрилитет, обрив, чернодробно увреждане. При всички случаи с лимфаденопатия е необходимо провеждане на продължително наблюдение за дълъг период от време. По възможност, при пациента трябва да се промени лечението с друг антиконвулсант.



Във връзка с отделни съобщения за връзка между приема на фенитоин и обостряне на порфирия, лечението при болни страдащи от това заболяване трябва да се провежда внимателно.

Въз основа на литературни данни се предполага, че комбинацията от фенитоин, краниална ирадиация и постепенно намаляване на кортикостероидите може да се свърже с развитието на еритема мултиформе и/или синдром на Stevens-Johnson и/или токсична епидермална некролиза.

При случаи като тези посочени по-горе, при които пациентите са развили лимфаденопатия, обостряне на порфирия или тежки кожни реакции, трябва внимателно да се назначава лечение със структурно сходни вещества (като барбитурати, суксинимиди, оксазолидини и сродни вещества).

При пациенти с чернодробно увреждане, в старческа възраст и болни страдащи от сериозни заболявания, може да се появят по-рано признаци на токсичност.

Съобщава се за случаи на остър хепатит, включително изолирани случаи на чернодробна недостатъчност. Тези случаи се свързват със синдром на свръхчувствителност, който се проявява с фебрилитет, кожни реакции и лимфаденопатия, и обикновено възниква през първите две седмици от започване на лечението. Други симптоми, за които често се съобщава, включват жълтеница, хепатомегалия, повишаване на серумните трансаминизи, левкоцитоза и еозинофилия. Клиничната картина на острата фенитоинова хепататоксичност може да варира от бързо възстановяване до фатален изход. При пациенти с признаци на остра чернодробна токсичност, трябва незабавно да се преустанови приемът на фенитоин и да не се възобновява по-късно.

Внезапното спиране на лечението с фенитоин може да увеличи честотата на пристъпите или да провокира епилептичен статус. Когато е възможно, намаляването на дозата трябва да се извършва постепенно, за период от няколко седмици, докато се започне друго антиепилептично лечение. В случай, че по медицински причини се налага внезапно преустановяване приемът на фенитоин, трябва да се започне лечение с друг антиепилептичен продукт, който не е от групата на хидантоините.

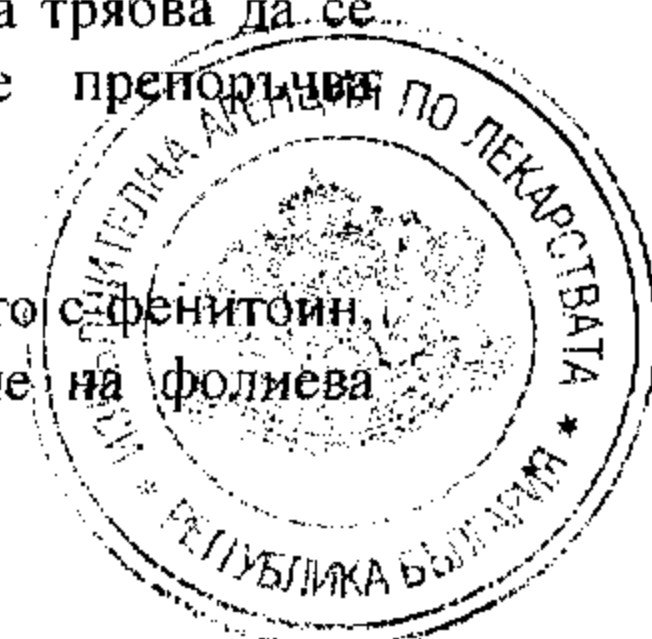
В случай на възникване на сериозни алергични реакции, приемът на фенитоин трябва постепенно да се преустанови под медицинско наблюдение. Същото се отнася при възникване на остеопороза, увреждане на костно-мозъчната и чернодробна функции, както и при остеомалация.

Развитието на остеомалация се свързва с употребата на фенитоин и се приписва на неговото влияние върху метаболизма на витамин D. В случай на остеомалация, се препоръчва заместителна терапия с витамин D. При продължителна терапия трябва да се прибави витамин D в доза най-малко 100 µg (4000 единици) на седмица.

При поява на кожен обрив и промени в кръвната картина, лечението с фенитоин трябва да се преустанови. В случай, че кожните реакции са ексфолиативни, моравовиолетови или булозни или се предполагат лупус еритематозус, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, трябва да се отхвърли провеждането на продължително лечение с фенитоин и трябва да се има предвид провеждане на алтернативно лечение. При по-леки обриви (подобни на обриви при морбили или скарлатина), може да се прецени продължаването на лечението след напълно отзвучаване на симптомите. Продължаване на лечението с фенитоин е противопоказано при повторна поява на симптомите върху кожни участъци.

Серумните нива на фенитоин над оптималните граници може да доведат до объркване или в редки случаи необратимо, до нарушение на функцията на малкия мозък. По тази причина, при първи признаци на остра токсичност, трябва да се определят серумните нива. При установяване на голямо повишение на стойностите на серумните нива трябва да се намали дозата на фенитоин. При персистиране на симптомите се препоръчва преустановяване на лечението с фенитоин.

При развитие на макроцитоза или мегалобластна анемия в хода на лечението с фенитоин, се препоръчва заместителна терапия с фолиева киселина. При прилагане на фолиева



киселина в допълнение с лечението с фенитоин е възможно намаляване на припадъците. Тъй като фенитоинът може да намали ефекта на оралните контрацептиви, препоръчва се да се използват алтернативни методи за контрацепция.

Консумацията на алкохол трябва да се избягва, тъй като пациентите провеждащи лечение с антиконвулсанти може да развият непоносимост към алкохола. Освен това, приемът на алкохол може да повиши серумните нива на фенитоин, докато хроничната злоупотреба с алкохол може да ги понижи. По време на лечението с фенитоин, трябва също така да се избягва прилагането на сънотворни средства.

Около 20% от пациентите, които се лекуват с фенитоин, развият хиперплазия на венците. Появата на тази нежелана реакция и нейните усложнения може да се избегне чрез подобряване на хигиената на устната кухина.

При пациенти с генетично вродена бавна хидроксилация може да се развият признаци на предозиране при прилагане на средни дози. Показано е намаляване на дозата при мониториране на серумните нива.

Фенитоин е неефективен при загуба на съзнанието и за предотвратяване или лечение на фебрилни състояния. Прилагане на фенитоин също така не е подходящо при пациенти страдащи от тонично-клонични гърчове (Grand mal) и малки припадъци (Petit mal) се изисква провеждане на комбинирано противоепилептично лечение.

Установено е, че при лечение с фенитоин, HLA-B\*1502 при лица с произход от Тайланд и Китай, може да бъде свързан с наличие на повишен риск от развитие на синдром на Stevens-Johnson (SJS). В случай, че за такива пациенти е известно, че са позитивни за HLA-B\*1502, трябва да се има предвид употреба на фенитоин само ако се счита, че ползите превишават риска.

При лица с произход от Кавказ и Япония, честотата на алела HLA-B\* 1502 е много ниска и по тази причина понастоящем не е възможно да се определи наличието на евентуален риск. Засега няма достоверни данни за риск при други етнически групи.

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

При пациенти, лекувани с антиепилептици по различни показания са съобщавани суицидни идеи и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на антиепилептици също така показват известно повишаване на риска от възникване на суицидни идеи и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при употреба на фенитоин.

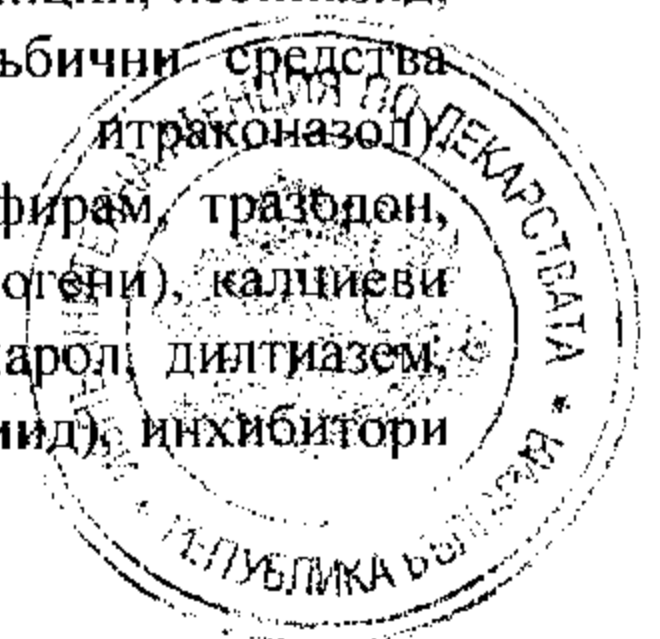
По тази причина, пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на поява на суицидни идеи и поведение и да се има предвид предприемане на съответно лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекар в случай, че се появят признаци на суицидни идеи и поведение.

В една таблетка се съдържат 52,0 mg лактоза. Пациентите с рядко срещаните вродени галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Възможно е повишаване на нивата на фенитоина при приемане на:

Алкохол (остро приемане), имипрамин, вилосазин, султиам, метилфенидат, дикумарол, тиклопидин, както и на групите, съдържащи следните вещества: (примерите са дадени в скоби): аналгетици/противовъзпалителни средства (азапропазон, фенилбутазон, салицилати), анестетици (халотан), антибиотици (хлорамфеникол, еритромицин, изониазид, сулфонамиди), антиконвулсанти (фелбамат, сукцинимиди), противогъбични средства (амфотерицин В, флуконазол, кетоконазол, миконазол, итраконазол), бензодиазепини/психотропни агенти (хлордиазепоксид, диазепам, дисулфирам, тразидон, вилосазин, метилфенидат), H2-антагонисти (циметидин), хормони (естрогени), калциеви антагонисти /сърдечно-съдови лекарствени продукти (амиодарон, дикумарол, дилтиазем, нифедипин, тиклопидин), орални противодиабетични средства (толбутамид), инхибитори



на протонната помпа (омепразол), средства потискащи обратното захващане на серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин).

Нивата на фенитоина могат да се намалят при:

хронична злоупотреба с алкохол, резерпин, диазоксид, теофилин, антибиотици/хлорквинолони (напр. ципрофлоксацин, рифампицин), сукралфат и вигабатрин.

Молиндон хидрохлорид съдържа калциевы йони, които оказват влияние върху резорбцията на фенитоин. С оглед предотвратяване нарушаването на резорбцията, не трябва едновременно с фенитоин да се прилагат лекарствени продукти съдържащи калций (включително и антиацидни средства).

Нивата на фенитоина могат както да нараснат, така и да се понижат от:

Антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенобарбитал, натриев валпроат, валпроева киселина), антинеопластични средства (тенипозид), бензодиазепини/фенотиазини и психотропни средства (хлордиазепоксид, диазепам).

Също така не може да се предвиди ефекта на фенитоин спрямо серумните нива на карбамазепин, фенобарбитал, валпроева киселина и натриев валпроат.

Трицикличните антидепресанти може да отключат гърчове при чувствителни пациенти; в тези случаи трябва да се адаптира дозата на фенитоин.

Фенитоин може да окаже влияние на серумните концентрации и/или ефектите на следните вещества или група субстанции (посочени са примери):

клозапин, кортикостероиди, кумаринови антикоагуланти, циклоспорин, диазоксид, фуросемид, ламотригин, пароксетин, теофилин, витамин D; антибиотици (доксциклин, празиквантел, рифампицин, тетрациклин), антимиотици (азоли), хормони (естрогени, орални контрацептиви), калциевы антагонисти/вещества оказващи ефект върху сърдечно-съдовата система (дигитоксин, никардипин, нимодипин, хинидин, верапамил), невромускулни блокери (алкуроний, панкуроний, векуроний), наркотични аналгетици (метадон), орални противодиабетични средства (хлорпропамид, глибенкламид, толбутамид), психотропни/антидепресантни средства (клозапин, пароксетин, сертралин).

Едновременното прилагане на фенитоин с някои от следните вещества може да повиши или понижи плазмените нива на всяко от тях: барбитурати, пропоксифен, салицилати, фенилбутазон, метилфенидат, трициклични психотропни средства, халотан, хлорамфеникол, доксициклин, рифампицин, циклозерин, 4-аминосалицилова киселина, изониазид, кортикостероиди, инсулин, верапамил, метотрексат, антикоагуланти, като дикумарол, султиам, примидон, бензодиазепини, валпроат, карбамазепин, дисулфирам и алкохол.

*Взаимодействия със средства за парентерално хранене/хранителни добавки*

Има съобщения, че при пациенти на парентерално хранене и/или някои хранителни добавки, е възможно да се установят по-ниски от очакваното серумни нива на фенитоин. По тази причина се препоръчва да не се прилага фенитоин едновременно с парентерално хранене. При тези пациенти се налага по-често проследяване нивата на фенитоин.

*Лабораторни тестове:*

Фенитоинът може да намали нивата на свързания с протеините йод (PBI), което да доведе до понижаване на дексаметазоновия и метирапоновия тест. Възможно е също така повлияване на кръвните изследвания за калций. Фенитоин може да повиши серумните нива на глюкоза, алкална фосфатаза и гама-глутамил транспептидаза (GGT).

*Други препоръки:*

Имайки предвид евентуално повлияване на метаболизма на фолиевата киселина, витамин



D, алкалната фосфатаза и витамин B6, се препоръчва профилактично прилагане на тези витамини (вж. също 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Ако склонността към епилептични припадъци се прояви за първи път по време на бременността, фенитоин не трябва да се включва в терапията.

В случаите, когато терапията с фенитоин вече е започната, дозата на продукта трябва да бъде намалена до минималната ефективна доза, особено между 20 и 40 ден от бременността, тъй като съществува риск от развитие на хидантоинов синдром у плода. Промяната на метаболитните възможности по време на бременността трябва да се има пред вид, като това се контролира с мониториране на серумните нива на продукта. При възможност се препоръчва избягване на комбинираното лечение с други лекарства.

Прилагането на витамин D, фолиева киселина и витамин K през последните два месеца от бременността оказват благоприятно въздействие за избягване на остеомаляция и неонатално кървене.

Фенитоинът се отделя в майчиното мляко, където достига концентрации 10-20% от тези в плазмата на майката. По тази причина трябва да се преустанови кърменето.

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

В началото на лечението с фенитоин, когато се прилагат повишаващи се дози и/или когато фенитоин се комбинира с други лекарствени продукти, които оказват влияние върху централната нервна система, реактивността на пациента може да бъде повлияна до степен на засягане възможността за шофиране или за работа с машини. Това се отнася особено и при комбиниране с алкохол.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани според системите в организма. Имайки предвид в колко случаи се проявяват, налице са само непълни данни, така че в повечето случаи не може да се определи тяхната честота.

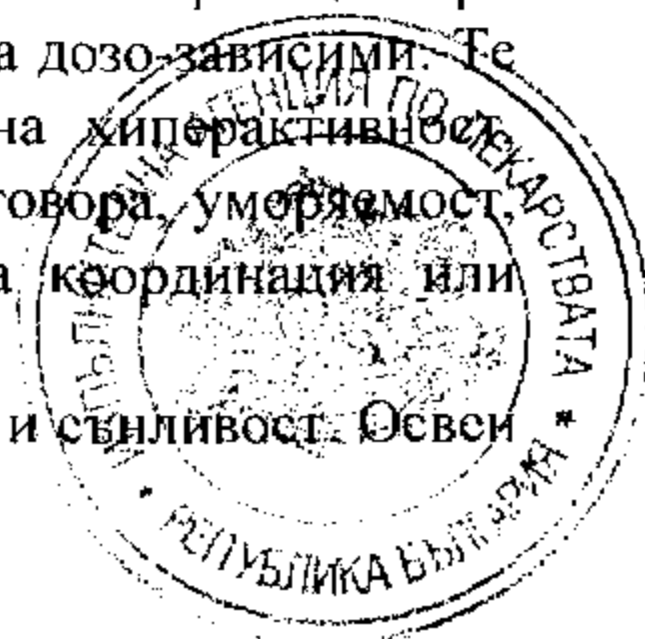
Дозозависими нежелани реакции възникват при около една трета от пациентите приемащи фенитоин, в повечето случаи при плазмени концентрации превишаващи 20 µg/ml. Тяхната честота се увеличава при повишаване на плазмените концентрации и при провеждане на комбинирано лечение. Обикновено тези ефекти са обратими и в редки случаи се налага преустановяване на лечението.

Изследвания: Повишаване на GGT или алкалната фосфатаза.

Нарушения на кръвта и лимфната система: Наблюдавани са, особено при провеждане на продължително орално лечение при високи плазмени нива на нарушения на хемопоетичната система и костния мозък, понякога с фатален изход, включително мегалобластна анемия, левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, гранулоцитопения, панцитопения, с или без потискане на костния мозък, макроцитоза и апластична анемия., Отбелязана е лимфаденопатия включваща доброкачествена хиперплазия на лимфните възли, псевдолимфом, лимфом и болест на Hodgkin.

Нарушения на нервната система: Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции при провеждане на лечение с фенитоин са свързани с ЦНС и обикновено са дозо-зависими. Те включват атаксия, повишена раздразнителност, безсъние, двигателна хиперактивност, много чест пасивен тремор, световъртеж, дискинезия, нарушения на говора, умореност, нарушения на паметта или интелектуалните способности, нарушена координация или психическо объркване.

Наблюдавани са също така преходна нервност, главоболие, парестезии и сънливост. Освен



това се съобщава за изолирани случаи вследствие на приема на фенитоин дискинезии, включително хорей, дистония, тремор и астериксис, подобни на ефектите предизвикани от фенотиазин или други невролептици.

При употреба на фенитоин продължително време (няколко години), е възможна поява на сетивна невропатия.

При продължително прилагане на много високи дози: апатия, седирание, нарушено възприемане или нарушаване на съзнанието.

Промяна във вкуса.

Очни нарушения:

Двойно виждане и нистагъм са отбелязани като дозозависими ефекти. При продължително прилагане на много високи дози: фиксиран втрещен поглед.

Стомашно-чревни нарушения: Стомашни болки или запек като дозозависими ефекти. При продължително прилагане на много високи дози: Гадене, повръщане, безапетитие.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: Кожни прояви, понякога съпроводени с треска, включващи скарлатиноподобни или морбилиформни обриви, хипертрихоза, хирзутизъм и хлоазма. Най-честата проява на тези ефекти е мобрилиформният обрив; порядко се откриват други дерматити. Други, по-сериозни форми, които дори може да протекат фатално, включват булозен, ексфолиативен или пурпурен дерматит, лупус еритематозус, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан: загрубяване на чертите на лицето, уголемяване на устните, гингивална хиперплазия, контрактура на Dupuytren, болест на Peyronie.

Нарушения на метаболизма и храненето: При продължително прилагане на много високи дози: загуба на апетит, загуба на тегло.

При чувствителни пациенти или такива с нарушение на калциевия метаболизъм (повишена алкална фосфатаза), може да се развие остеомаляция, която се повлиява добре от прилагане на витамин D.

Нарушения на имунната система: Анафилактоидни реакции, анафилаксия, синдром на свръхчувствителност (може да включва, но не се ограничава, до симптоми като ставни болки, еозинофилия, треска, нарушение на функцията на черния дроб, лимфаденопатия или обрив), периартеритис нодоза и нарушения на имуноглобулините.

Хепато-билиарни нарушения: Токсичен хепатит, жълтеница.

При поява на нежелани лекарствени реакции без връзка с приложената доза, може да се наложи заместване на лечението с фенитоин с друг антиконвулсант.

Педиатрична популация

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

#### 4.9. Предозиране

Леталната доза при пациенти в детска възраст не е известна. Леталната доза при възрастни се определя на 2 до 5 g. Началните симптоми на остра интоксикация включват: нистагъм, атаксия и дизартрия. Други прояви са тремор, хиперрефлексия, сънливост, летаргия, нечленоразделна реч, замъглено зрение, гадене и повръщане. Пациентът може да изпадне в



кома, при която се установяват липса на зенични реакции и хипотония. Възможен е фатален изход поради централно или циркулаторно потискане на дишането.

Лечение на острата интоксикация:

Лечението е неспецифично поради липса на известен антидот. Плазмените концентрации на фенитоин може да продължат да се повишават известно време независимо от спиране на приема. Поради не-линеарната кинетика, биологичният полу-живот е повече от 60 часа при високи плазмени концентрации и около 20 часа при ниски плазмени нива.

Стомашната промивка и прилагането на активен въглен са от полза, като начални мерки след орален прием на фенитоин. Публикуваните досега съобщения показват, че хемодиализата, перитонеалната диализа, пълното заместително кръвопреливане или форсираната диуреза са с ограничен ефект поради това, че 90% от фенитоина е силно свързан с протеините и е слабо разтворим във вода. Препоръчва се провеждане на интензивна обща терапия и поддържащи мероприятия, без специални дезинтоксикационни процедури. Едновременно трябва да се мониторира серумните нива на продукта.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиконвулсанти, хидантоинови производни

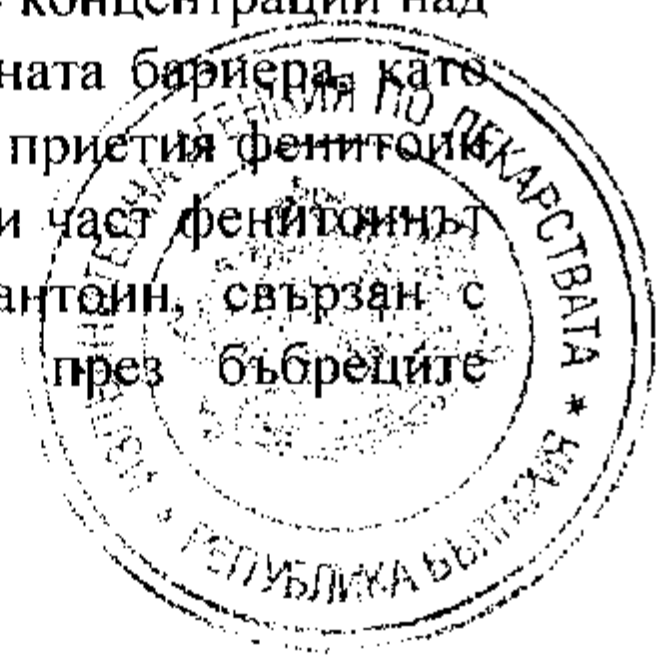
АТС код: N03A B 02

Фенитоинът принадлежи към групата на хидантоините със силен противогърчов ефект. Посредством хиперполяризация има стабилизиращ ефект върху мембраните на централните и периферни нерви, като по този начин потиска разпространението на гървовата активност в кората на малкия мозък. Усилването на инхибиторните импулси в малкия мозък допринася за антиконвулсивния ефект. Освен това фенитоинът действа и като компетитивен антагонист по отношение на дигиталисовите рецептори на миокарда. Фенитоин, обратно на местните анестетици, не оказва влияние на нервната проводимост. Той не оказва влияние върху стимулния праг или характера на нормалното възбуждане. Той обаче стабилизира нервната мембрана срещу влиянието на повторни стимули. Доказано е също така, че фенитоинът проявява терапевтичен ефект и в случаите на пароксизмална невралгична болка (напр. тригеминална невралгия).

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Като слаба киселина фенитоинът е практически неразтворим в киселата среда на стомашния сок. Абсорбцията настъпва главно в дванадесетопрътника и йеюнума. След приемането на еднократна доза от продукта, максималната плазмена концентрация се достига след 4-12 часа.

След абсорбция фенитоинът се свързва в 90% с плазмените протеини, предимно с албумина. Ако пациентът има ниски нива на албумин, което се получава в случаи на хранителен недоимък или чернодробно или бъбречно заболяване, концентрациите на свободния фенитоин нарастват. Плазменият полуживот на фенитоина е между 20 и 60 часа, обикновено по-кратък при деца отколкото при възрастни. Терапевтични концентрации в равновесно състояние /steady state/ се достигат в разстояние на 7-10 дни. Средните терапевтични граници са между 10 и 20 µg/ml, като се счита, че концентрации над 25 µg/ml са токсични. Фенитоинът свободно преминава през плацентарната бариера, като нивата в майчината и феталната кръв са балансирани. Само около 5% от приетия фенитоин се екскретира непроменен с урината и изпражненията. В по-голямата си част фенитоинът се метаболизира в черния дроб до 5-(p-хидроксифенил)-5-фенилхидантоин, свързан с глюкоуронова киселина с последваща елиминация от организма през бъбреците посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция.





Полуживотът на фенитоина нараства с покачване на плазмените концентрации на продукта (напр. над 25 µg/ml), следвайки сатурационна кинетика. Това вероятно се дължи на сатурацията на метаболизираща ензимна система (цитохром Р-450) и на конкурентна инхибиция на чернодробните хидроксилази от главния метаболит (р-хидроксифенилхидантоин). В резултат на това нараства дозата на фенитоина и при някои пациенти може да се развие интоксикация, дори при приемането на обикновено предписваната доза от 100 до 300 mg дневно. Това може да се обясни с факта, че серумното ниво може да нараства експоненциално при прилагане на по-високи дози на продукта.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

При изследванията за остра токсичност, извършени след орално приложение при мишки и плъхове, са установени нива на LD<sub>50</sub> между 490-1800 mg/kg (за мишки) и 2500 mg/kg (за плъхове) mg/kg. Стойностите на TD50 (минималната невротоксична доза) след орално приложение при мишки била между 71 и 165 mg/kg. Подобно на резултатите от проучванията за остра токсичност, токсичните ефекти при хронично приложение се отнасяли главно по отношение на ЦНС и били дозозависими.

При проучвания при опитни животни били отбелязани тератогенни ефекти. Няма данни за мутагенни или карциногенни ефекти от прилагане на фенитоин. Освен това, в клиничната практика не се съобщава за мутагенни или карциногенни ефекти при пациенти лекувани с фенитоин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Желатина  
Кармелоза натрий  
Магнезиев стеарат  
Безводен силициев диоксид.

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3. Срок на годност**

5 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC- алуминиеви блистери в опаковка по 100 таблетки.

### **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**

9600015

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

19.02.2002; 06.04.2007; 01.11.2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юни/2016

