Gebrauchsinformation und Fachinformation

Phenhydan® Injektionslösung

Wirkstoff: Phenytoin-Natrium, 271,8 mg/5 ml (entsprechend 250 mg Phenytoin)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Phenhydan® Injektionslösung und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Phenhydan® Injektionslösung beachten?
3. Wie ist Phenhydan® Injektionslösung anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Phenhydan® Injektionslösung aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. WAS IST PHENHYDAN® INJEKTIONSLÖSUNG UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Dieses Arzneimittel ist ein Antiepileptikum.
Bestimmte Krampfanfall-Formen: Status epilepticus und Anfallsserien.
Vorbeugende Behandlung von Krampfanfällen bei neurochirurgischen Eingriffen.
Behandlung bestimmter Schmerzformen: Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände.

Hinweis:
Phenhydan® Injektionslösung ist nicht wirksam beim Absence-Status (einer besonderen Form des Krampfanfalls) sowie zur Vorbeugung und Behandlung von Fieberkrämpfen.

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON PHENHYDAN® INJEKTIONSLÖSUNG BEACHTEN?

Phenhydan® Injektionslösung darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Phenytoin-Natrium, andere Hydantoine oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- bei vorbestehenden schweren Schädigungen der Blutzellen und des Knochenmarks
- bei AV-Block II. und III. Grades sowie Syndrom des kranken Sinusknotens
- innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt und bei eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35 %).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Phenhydan® Injektionslösung anwenden. Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Phenhydan® Injektionslösung ist erforderlich bei
- manifester Herzinsuffizienz
- pulmonaler Insuffizienz
- schwerer Hypotonie (Blutdruck systolisch kleiner als 90 mm Hg)
- Bradykardie (weniger als 50 Schläge pro Minute)
- sinuatrialem Block und AV-Block I. Grades
- gleichzeitiger Einnahme von Stiripentol, ein Arzneimittel zur Behandlung der sogenannten schweren myoklonischen Epilepsie im Kindesalter (Dravet-Syndrom)
- Vorhofflimmern und Vorhofflattern sowie
- bekannter Allergie gegen andere Antiepileptika. Sie haben dann ein erhöhtes Risiko allergisch auf Phenhydan® Injektionslösung zu reagieren.

Phenytoin kann Absencen (epileptische Anfälle mit kurzer Bewusstseinspause) oder myoklonische Anfälle (epileptische Anfälle mit Muskelzuckungen) auslösen oder verschlechtern.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Phenytoin-Natrium behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.
Schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Toxisch epidermale Nekrolyse), die möglicherweise lebensbedrohlich sind, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenytoin berichtet. Diese zeigen sich anfänglich als rötliche, schießscheibenartige oder kreisförmige Flecken (oft mit einer Blase in der Mitte) am Körperstamm. Der Hautausschlag kann zu einer großflächigen Blasenbildung oder Ablösung der Haut führen. Zusätzliche Symptome, auf die geachtet werden sollte, sind offene, schmerzende Stellen (Ulcera) in Mund, Hals, Nase und im Genitalbereich sowie gerötete und geschwollene Augen (Konjunktivitis). Diese möglicherweise lebensbedrohlichen Hautreaktionen werden oft von grippeähnlichen Symptomen (Kopfschmerzen, Fieber und Gliederschmerzen) begleitet.
Das höchste Risiko für das Auftreten dieser schweren Hautreaktionen besteht in den ersten Behandlungswochen. Wenn bei Ihnen ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine Toxisch epidermale Nekrolyse in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenytoin aufgetreten ist, dürfen Sie nie wieder mit Phenytoin behandelt werden.
Wenn bei Ihnen ein Hautausschlag oder die anderen genannten Symptome an der Haut auftreten, suchen Sie sofort einen Arzt/eine Ärztin auf. Teilen Sie ihr/ihm mit, dass Sie Phenhydan® Injektionslösung einnehmen.

Personen chinesischer oder thailändischer Abstammung
Bei der Behandlung mit Phenhydan® Injektionslösung können schwerwiegende Nebenwirkungen an der Haut in seltenen Fällen auftreten. Das Risiko dafür steht möglicherweise im Zusammenhang mit Genvarianten bei Personen chinesischer oder thailändischer Abstammung. Wenn Sie von diesen Volksgruppen abstammen und Sie auf der Grundlage eines vorher durchgeführten Tests wissen, dass Sie Träger dieser Genvariante (HLA-B* 1502) sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie Phenhydan® Injektionslösung einnehmen.
Patienten mit genetisch determinierter langsamer Hydroxylierung können schon bei mittleren Dosen die Anzeichen einer Überdosierung entwickeln. In diesen Fällen ist eine Verminderung der Dosis unter Kontrolle des Phenytoin-Plasmaspiegels erforderlich.
Nach Übergang auf ein Phenytoin-haltiges Arzneimittel, das eingenommen wird (z. B. Tabletten oder Saft), wird die Behandlung im ersten Vierteljahr monatlich, später halbjährlich überwacht. Dabei sind Phenytoin-Plasmaspiegel, Blutbild, bestimmte Leberwerte (GOT, GPT, Gamma-GT), alkalische Phosphatase und im Kindesalter zusätzlich die Schilddrüsenfunktion zu kontrollieren.
Eine mäßig schwere, gleichbleibende Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen, die regelmäßig durch Blutbildkontrollen überwacht wird, und eine isolierte Erhöhung des Blutwertes Gamma-GT zwingen nicht zu einem Behandlungsabbruch.
Phenytoin soll mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind durchzuführen.
Die Injektionslösung ist nur zur intravenösen Applikation bestimmt, weil nach intramuskulärer Gabe die Resorption verzögert und unsicher ist. Subkutane oder paravenöse Injektionen sind zu vermeiden, weil die alkalische Phenytoin-Lösung Gewebenekrosen verursachen kann.
Das Lösungsmittel in der Phenhydan® Injektionslösung kann Dreiwegehähne aus Kunststoff (z. B. Polycarbonat) sehr schnell angreifen. Deshalb wird ein separater Venenzugang benötigt. Untersuchungen mit Safsite Sicherheitskonnektoren für Infusionssysteme der Firma Braun Melsungen zeigen, dass auch diese durch Phenhydan® Injektionslösung angegriffen werden und daher nicht gemeinsam angewendet werden sollten. Phenytoin-Lösungen sind alkalisch.
Die Injektionslösung darf nicht mit anderen Lösungen verdünnt oder durch Anspülen oder Durchspülen des Venenzugangs in Kontakt gebracht werden.

Anwendung von Phenhydan® Injektionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Phenhydan® Injektionslösung wird beeinflusst
Die chronische Einnahme von Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Vigabatrin oder Alkohol kann den Phenytoin-Plasmaspiegel erniedrigen. Substanzen, die das Cytochrom P-450-System (insbesondere CYP2C9 und 2C19) induzieren (z. B. Lopinavir und Ritonavir), können den Phenytoin-Plasmaspiegel senken. Darüber hinaus können Reserpin, Sucralfat, Diazoxid, Nelfinavir und Theophyllin den Phenytoin-Plasmaspiegel senken. Die Wirkung von Phenytoin kann bei gleichzeitiger Einnahme von Folsäure vermindert werden.
Folgende Substanzen können den Plasmaspiegel von Phenytoin erhöhen: akute Alkoholeinnahme, orale Antikoagulantien, Amiodaron, Felbamat, Benzodiazepine, Cimetidin, Ranitidin, Antibiotika (z. B. Chloramphenicol, Erythromycin, Isoniazid, Trimethoprim, Sulfonamide), Antimykotika (z. B. Amphotericin B, Fluconazol, Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol), Kalziumkanalhemmer (Diltiazem, Nifedipin), Ticlopidin, Viloxazin, Tolbutamid, Fluoropyrimidine (z. B. Fluorouracil oder Fluorouracil-Prodrugs wie Capecitabin), Cycloserin, Disulfiram, Fluoxetin, Halothan, Ethosuximid, Oxcarbazepin, Mesuximid, Stiripentol, Methylphenidat, nichtsteroidale Antirheumatika, Omeprazol, P-Aminosalicylsäure (PAS), Sultiam, trizyklische Psychopharmaka und Valproat.
Durch Interaktion mit den genannten Wirkstoffen kann es zu erhöhten Phenytoin-Plasmakonzentrationen bis hin zu Symptomen einer Phenytoinvergiftung kommen. Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit den hier genannten Wirkstoffen einnehmen, sollten regelmäßig auf Symptome einer Phenytoinvergiftung und erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen hin überwacht werden.
Bei zusätzlicher Gabe von Valproinsäure oder deren Dosiserhöhung kann die Menge des freien Phenytoins ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen Anteils), ohne dass der Plasmaspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (s. Ziffer 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
Substanzen, die den Phenytoin-Plasmaspiegel erhöhen oder senken können, sind: Ciprofloxazin, Carbamazepin, Phenobarbital, Chlordiazepoxid, Diazepam.

Phenhydan® Injektionslösung beeinflusst
Phenytoin kann die Plasmakonzentration von Rifampicin erhöhen.
Phenytoin induziert das Cytochrom-P-450-System (überwiegend das Isoenzym CYP3A4), so dass die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über das Cytochrom-P-450-System abgebaut werden, verringert werden können und deren Dosis ggf. den klinischen Erfordernissen anzupassen ist. Dies gilt beispielsweise für die folgenden Substanzen: orale Antikoagulantien, Statine (z. B. Atorvastatin, Simvastatin), Carbamazepin, Ciclosporin, Tacrolimus, Clozapin, Lamotrigin, Verapamil, Tetracycline (z. B. Doxycyclin), Praziquantel, Felbamat, Stiripentol, Östrogene, Alcuronium, Diazoxid, Furosemid, Paroxetin, Nicardipin, Nimodipin, Vitamin D, Digitoxin, Methadon, Theophyllin, Itraconazol, Kortikosteroide, Pancuronium, trizyklische Psychopharmaka, Valproat, Vecuronium, orale Kontrazeptiva. Die empfängnisverhütende Wirkung der „Pille“ kann daher unsicher werden.

Andere Wechselwirkungen:
Die Toxizität von Methotrexat kann verstärkt werden.
Weiterhin sind Wechselwirkungen mit Propoxyphen oder Salicylaten möglich.
Viele der für Phenytoin genannten Wechselwirkungen treten bei kurzfristiger Anwendung von Phenhydan® Injektionslösung nicht in Erscheinung. Bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle der INR.

Anwendung von Phenhydan® Injektionslösung zusammen mit Nahrungsmitteln und Alkohol
Während der Behandlung mit Phenhydan® Injektionslösung sollten Sie keinen Alkohol trinken.
Falls Sie gleichzeitig eine enterale Ernährung (über eine Sonde) erhalten, müssen Sie einen Zeitabstand von 2 Stunden vor und nach der Gabe von Phenhydan® Injektionslösung einhalten. Eine häufige Bestimmung Ihrer Plasmakonzentration von Phenytoin durch Ihren Arzt ist in solchen Fällen angezeigt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
Phenytoin darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt angewendet werden, weil es das Risiko für angeborene Fehlbildungen erhöhen kann. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine Schwangerschaft sorgfältig planen und regelmäßig überwachen lassen. Es ist zu beachten, dass Arzneimittel zur Verhütung (die „Pille“) in ihrer Wirksamkeit vermindert sein können (siehe Abschnitt 2).
Wie für einige andere Antiepileptika wurde auch für Phenytoin, dem Wirkstoff von Phenhydan®, über ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, wie z. B. offenem Rücken (Neuralrohrdefekte), Entwicklungsverzögerungen, Fehlbildungen am Herzen, von Gesicht und Schädel sowie der Finger, berichtet.
Wenn eine Behandlung unausweichlich ist, wird Ihnen Ihr Arzt die niedrigste wirksame Dosis verschreiben, die Ihre Krampfanfälle noch unterdrückt. Dies gilt besonders für die Zeit zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag.
Eine Kombination von Phenhydan® Injektionslösung mit anderen Arzneimitteln, die gegen Krampfanfälle wirken, oder weiteren Arzneimitteln sollte in dieser Zeit vermieden werden, da sich das Risiko einer Fehlbildung bei einer kombinierten Behandlung erhöht.
Der Gehalt von Phenytoin im Blut fällt in der Schwangerschaft ab und steigt im Wochenbett wieder auf Werte wie vor der Schwangerschaft an, so dass Ihr Arzt Ihren Phenytoin-Plasmaspiegel regelmäßig kontrollieren und Ihre Dosis entsprechend anpassen wird.
Sie sollten eine Phenytoin-Therapie während der Schwangerschaft nicht unterbrechen, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt besprochen zu haben, da ein plötzlicher Abbruch der Behandlung oder eine unkontrollierte Dosisreduktion zum erneuten Auftreten von Krampfanfällen mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen für Sie oder Ihr ungeborenes Kind führen können.
Zur Vermeidung von Blutungen bei Ihrem Kind sollten Sie in den letzten Wochen der Schwangerschaft und anschließend Ihr Neugeborenes vorbeugend Vitamin K_1 einnehmen.

Stillzeit
Phenytoin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Abstillen ist in der Regel nicht erforderlich, der Säugling ist jedoch auf fehlende Gewichtszunahme und überhöhtes Schlafbedürfnis zu überwachen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Zu Beginn einer Behandlung, bei höheren Dosen und bei gleichzeitiger Gabe von anderen am Zentralnervensystem angreifenden Arzneimitteln kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleidens die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuss.

Phenhydan® Injektionslösung enthält Natrium
Phenhydan Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.
Das Lösungsmittel in der Phenhydan® Injektionslösung kann Dreiwegehähne aus Kunststoff (z. B. Polycarbonat) sehr schnell angreifen. Deshalb wird ein separater Venenzugang benötigt. Untersuchungen mit Safsite Sicherheitskonnektoren für Infusionssysteme der Firma Braun Melsungen zeigen, dass auch diese durch Phenhydan® Injektionslösung angegriffen werden und daher nicht gemeinsam angewendet werden sollten. Phenytoin-Lösungen sind alkalisch.

3. WIE IST PHENHYDAN® INJEKTIONSLÖSUNG ANZUWENDEN?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Der erwünschte Bereich des Phenytoin-Plasmaspiegels liegt im Allgemeinen zwischen 10 und 20 µg/ml; ein Plasmaspiegel über 25 µg/ml kann eine schädigende Wirkung besitzen. Eine konstante Plasmakonzentration ist unter gleichbleibender Dosierung (steady state) erst nach 5 – 14 Tagen zu erwarten.

Dosierung:
Status epilepticus und Anfallsserien
Alle allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen – vor allem die Verhinderung von Aspiration, die Freihaltung der Atemwege, eine sorgfältige Kreislaufkontrolle und eine sachgemäße Lagerung – sind bei Status-epilepticus-Patienten unerlässlich. Die fortlaufende Überwachung durch Kontrolle des EKGs, des Blutdrucks und des neurologischen Status muss gewährleistet sein; die Plasmakonzentration muss überwacht werden. Die Möglichkeit der Reanimation sollte bestehen.

Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr
Die Anfangsdosis beträgt 1 Ampulle Phenhydan® Injektionslösung (entsprechend 250 mg Phenytoin).
Sie wird mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min (entsprechend 25 mg Phenytoin/Minute) verabreicht. Falls die Anfälle nach 20 bis 30 Minuten nicht sistieren, kann die Dosis wiederholt werden. Wenn ein Stillstand der Anfälle erreicht wurde, kann bis zu einer Tagesdosis von 17 mg/kg KG bzw. 6 Ampullen Phenhydan® Injektionslösung (entsprechend 1500 mg Phenytoin) alle 1,5 bis 6 Stunden 1 Ampulle Phenhydan® Injektionslösung (entsprechend 250 mg Phenytoin) gegeben werden, um eine schnelle Aufsättigung zu erreichen.
Alternativ bietet sich die Gabe von Phenhydan® Infusionskonzentrat an.

Kinder bis zum 12. Lebensjahr
Kinder haben im Allgemeinen einen höheren Phenytoin-Bedarf als Erwachsene. Am 1. Tag beträgt die maximale Tagesdosis 30 mg/kg KG, am 2. Tag 20 mg/kg KG, am 3. Tag 10 mg/kg KG. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit liegt bei 1,0 mg/kg KG und Minute.
Beispiel: Ein Kind mit 25 kg KG erhält am 1. Tag bei einer maximalen Tagesdosis von 30 mg/kg KG 15 ml Injektionslösung (= 750 mg Phenytoin), am 2. Tag bei einer maximalen Tagesdosis von 20 mg/kg KG 10 ml Injektionslösung (= 500 mg Phenytoin) und am 3. Tag bei einer maximalen Tagesdosis von 10 mg/kg KG 5 ml Injektionslösung (= 250 mg Phenytoin).

Prophylaxe von Krampfanfällen bei neurochirurgischen Eingriffen
Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr erhalten täglich 1 bis 2 Ampullen Phenhydan® Injektionslösung (entsprechend 250 bis 500 mg Phenytoin) i.v. Sie werden mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min (entsprechend 25 mg Phenytoin/Minute) verabreicht.
Kinder bis zum 12. Lebensjahr erhalten 5 bis 6 mg Phenytoin/kg KG. Die Injektionsgeschwindigkeit wird dem Gewicht bzw. dem Alter des Kindes entsprechend verringert.
Beispiel: Ein Kind mit 25 kg KG erhält bei einer Tagesdosis von 5 mg/kg KG 2,5 ml Injektionslösung (= 125 mg Phenytoin) und bei 6 mg/kg KG 3 ml Injektionslösung (= 150 mg Phenytoin).

Neurogene Schmerzzustände
Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr erhalten täglich 1 bis 2 Ampullen Phenhydan® Injektionslösung (entsprechend 250 bis 500 mg Phenytoin). Sie werden mit einer maximalen Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min (entsprechend 25 mg Phenytoin/Minute) verabreicht.

Art der Anwendung
Die Injektionslösung darf nicht mit anderen Lösungen verdünnt oder durch Anspülen oder Durchspülen des Venenzugangs in Kontakt gebracht werden.
Nur klare Lösungen verwenden! Phenhydan® Injektionslösung wird intravenös infundiert. Paravenöse oder subkutane Injektionen sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen").
Die intravenöse Anwendung von Phenhydan® Injektionslösung muss mit besonderer Vorsicht unter Blutdruck- und EKG-Kontrolle erfolgen. Hämodynamische Nebenwirkungen lassen sich weitgehend durch langsame Applikation und ggf. durch ausreichende Digitalisierung vermeiden. Sinusbradykardie als Nebenwirkung einer Phenytoin-Injektion werden durch Atropin oder auch durch Orciprenalin schnell und günstig beeinflusst.
Bei einer zu schnellen intravenösen Injektion sind die häufigsten Nebenwirkungen Blutdruckabfall und/oder zentralnervöse Symptome, besonders bei Patienten mit einem Cor pulmonale oder einer Zerebralsklerose.
Plötzliches Absetzen kann eine Anfallshäufung bzw. einen Status epilepticus hervorrufen. Deshalb sollte, wenn möglich, die Dosis langsam reduziert werden, bei gleichzeitigem Einschleichen einer anderen antiepileptischen Medikation. Angesichts der relativ geringen therapeutischen Breite und der zahlreichen galenischen Zubereitungen mit unterschiedlicher Bioverfügbarkeit ist ein Wechsel von einem Präparat auf das andere ohne engmaschige Kontrollen der Plasmakonzentration nicht anzuraten (siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen"). Die Injektionslösung darf nicht gemischt oder verdünnt werden.
Alternativ bietet sich die Gabe von Phenhydan® Infusionskonzentrat an.
Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der Grunderkrankung und dem Krankheitsverlauf. Sie ist bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt. Die Therapie kann durch die Gabe von Phenhydan® Tabletten fortgeführt werden.
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Phenhydan® Injektionslösung zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Phenhydan® Injektionslösung angewendet haben, als Sie sollten
Es können die unter Nebenwirkungen genannten unerwünschten Wirkungen verstärkt auftreten. Im Falle einer Überdosierung sollte so bald wie möglich ein Arzt/Notarzt zu Rate gezogen werden.

Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel
Symptome der Intoxikation
Frühsymptome zu hoher Dosen sind Doppeltsehen, Nystagmus, Tremor, Schwindel, Übelkeit, Magenbeschwerden, Sprechschwierigkeiten und schließlich zerebellare Ataxie. Bei stärkerer Intoxikation kann der Patient komatös werden, die Pupillenreflexe verschwinden und eine Hypotension sowie epileptische Anfälle können eintreten. Darüber hinaus kann es zu irreversiblen degenerativen Kleinhirnveränderungen kommen.
Tod durch zentrale Atemdepression ist möglich. Die mittlere letale (Akut)-Dosis wird beim Erwachsenen auf 2 – 5 g Phenytoin geschätzt.

Therapie von Intoxikationen
Unterbrechung der Zufuhr von Phenytoin und Plasmaspiegelkontrollen. Trotz Absetzens kann die Plasmakonzentration vorübergehend noch ansteigen. Es ist eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Hämodialyse, forcierte Diurese und Peritonealdialyse sind wenig wirksam. Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und Transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund sollte eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxifikationsverfahren, aber mit Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentration erfolgen.

Wenn Sie die Anwendung von Phenhydan® Injektionslösung vergessen haben
Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Phenhydan® Injektionslösung abbrechen
Sollten Sie die Behandlung mit Phenhydan® Injektionslösung unterbrechen oder beenden wollen, besprechen Sie dies vorher mit Ihrem Arzt. Beenden Sie nicht eigenmächtig ohne ärztliche Beratung die medikamentöse Behandlung. Sie können damit den Therapieerfolg gefährden. Die Dauer der Behandlung und die Höhe der Dosis sind individuell verschieden und werden von Ihrem Arzt festgelegt.
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?
Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandelter von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandelter von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Dosisabhängige unerwünschte Wirkungen
Diese treten bei einem Drittel der Patienten, meist bei Phenytoin-Plasmakonzentrationen über 20 µg/ml, auf. Diese nehmen mit steigender Plasmakonzentration und Kombinationstherapie zu, sind in der Regel reversibel und zwingen selten zum Abbruch der Therapie. Als dosisabhängige Nebenwirkungen sind bekannt:

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen
Diplopie, Nystagmus, Ataxie, Schwindel, Kopfschmerzen, zunehmende Erregbarkeit, hochfrequenter Ruhetremor, Dyskinesien, bulbäre Sprache, Abgeschlagenheit, Merkfähigkeitsstörungen und Störungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit. Beim Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen ist die Therapie zu überprüfen und die Dosis herabzusetzen, damit der Patient nicht in eine Intoxikation abgleitet. Bei länger anhaltender Überdosierung können auftreten: starrer Blick, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Apathie und Sedierung, Wahrnehmungs- und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.
Bei zu rascher intravenöser Gabe können passagere Symptome wie Schwindel, Erbrechen, Mundtrockenheit auftreten, die sich im Allgemeinen innerhalb von 60 Minuten zurückbilden, sofern nicht mit einem Phenytoinhaltigen Arzneimittel vorbehandelt wurde.
Es kann zu einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) mit folgenden Symptomen kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (choreatiforme Dyskinesien) und schwere Allgemeinveränderungen im EEG. Diese treten insbesondere bei einer Langzeittherapie mit Phenytoin zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Valproinsäure, auf.
Bei einer langfristigen Therapie mit Phenytoin, die Plasmakonzentrationen über 25 µg/ml und klinische Zeichen einer Intoxikation zeigt, kann möglicherweise eine irreversible Kleinhirnatrophie auftreten, auch wenn die empfohlenen Standarddosierungen eingehalten wurden.
Bei Langzeittherapie kann eine Polyneuropathie auftreten. Sehr selten wurde eine Muskelschwäche (myasthenisches Syndrom) beobachtet, die sich nach Absetzen von Phenytoin zurückbildet.

Herz- und Gefäßerkrankungen
Selten sind, insbesondere bei intravenöser Gabe, Asystolien durch Hemmung des Sinusknotens sowie Blockade der Überleitung und Unterdrückung des Kammer-Ersatzrhythmus bei totalem AV-Block. In Einzelfällen kann Kammerflimmern ausgelöst werden.
Es können proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen auftreten, die zu einer starken Beeinträchtigung der Herztätigkeit bis hin zum Herzstillstand führen.
Vorhofflimmern und -flattern wird durch Phenhydan® Injektionslösung nicht durchbrochen. Da die Refraktärzeit des AV-Knotens aber verkürzt werden kann, ist eine Beschleunigung der Ventrikelfrequenz möglich.
Es kann, insbesondere bei intravenöser Anwendung, zu Blutdruckabfall sowie Verschlechterung einer vorbestehenden Herz- bzw. Ateminsuffizienz kommen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Bei intravenöser Applikation größerer Mengen von Phenhydan® Injektionslösung besteht die Gefahr einer Phlebitis am Injektionsort bis hin zu einem sog. Purple-Glove-Syndrom und einer Alkalose (Phenytoin-Lösung ist stark alkalisch).

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Bei empfindlichen Patienten bzw. Patienten mit gestörtem Calciumstoffwechsel kann sich eine Osteomalazie entwickeln. Es wurden Fälle von Verringerungen der Knochendichte (Osteoporose bis hin zu Knochenbrüchen) berichtet. Bitte beraten Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Antiepileptika über eine lange Zeit anwenden, wenn bei Ihnen eine Osteoporose festgestellt wurde oder wenn Sie gleichzeitig Kortison oder andere Steroidhormone einnehmen.

Endokrine Erkrankungen
Eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion ist insbesondere bei Kindern möglich.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten kommt es bei jungen Mädchen und Frauen zur Entwicklung eines Hirsutismus.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Megaloblastäre Anämien, meistens durch Folsäuremangel bedingt, sind beschrieben worden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
In der Literatur finden sich Hinweise, dass Phenytoin akute Porphyrie-Attacken auslösen kann.

Nebenwirkungen ohne sichere Dosisabhängigkeit

Erkrankungen des Immunsystems
Selten sind allergische Exantheme, Blutbildveränderungen (wie z. B. Leukopenien, Thrombozytopenie und Agranulozytose) und Störungen der Leberfunktion. In diesen Fällen sollte PhenhydanInjektionslösung abgesetzt werden, eventuell können sich die Symptome auch nach Dosisminderung zurückbilden.
Nicht bekannt: Immunglobulinanomalien, insbesondere Hypogammaglobulinämie
In Einzelfällen wurden schwere allergische Reaktionen bis hin zum Hypersensitivitätssyndrom (siehe auch Abschnitt *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*) beobachtet: exfoliative Dermatitis, Fieber, Lymphknotenschwellungen, Beeinträchtigungen der blutbildenden Organe und des Knochenmarks, Leberfunktionsstörungen, eventuell auch unter Beteiligung anderer Organsysteme. Ferner sind Fallberichte über allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika bekannt. Phenhydan® Injektionslösung sollte sofort abgesetzt werden, wenn keine andere Ursache für das Auftreten dieser Symptome festgestellt wird.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Gelegentlich kommt es zu Gingivahyperplasie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Es kann zu Hautveränderungen wie z. B. übermäßiger Pigmentierung (Chloasma) und Behaarung (Hypertrichosis) kommen.
Sehr selten: schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse) (siehe Abschnitt 2).
Nicht bekannt: Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), kutaner Lupus erythematodes.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nicht bekannt: systemischer Lupus erythematodes

Untersuchungen
Nicht bekannt: erhöhte Cholesterinspiegel einschließlich HDL-Cholesterin und Triglyzeride

Kinder und Jugendliche
Das Nebenwirkungsprofil von Phenytoin ist in der Regel bei Kindern und Erwachsenen ähnlich. Bei Kindern, Jugendlichen und Patienten mit schlechter Mundhygiene treten häufiger Zahnfleischwucherungen (Gingivahyperplasien) auf.

Meldungen von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST PHENHYDAN® INJEKTIONSLÖSUNG AUFZUBEWAHREN?
Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken:
Verfärbung oder Trübung der Lösung. Angebrochene Ampullen dürfen nicht wieder verwendet werden.
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN
Was Phenhydan® Injektionslösung enthält:
Der Wirkstoff ist: Phenytoin-Natrium.
1 Ampulle Phenhydan® Injektionslösung mit 5 ml enthält 271,8 mg Phenytoin-Natrium (entsprechend 250 mg Phenytoin). Die sonstigen Bestandteile sind: α-Hydro-ω-(tetrahydro-2-furylmethoxy)oligo(oxyethylen)-(1-3) (Glycofurol), Natriumedetat (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke.
Wie Phenhydan® Injektionslösung aussieht und Inhalt der Packung:
Packung mit 5 farblosen Glasampullen zu je 5 ml Injektionslösung
Klinikpackung mit 25 (5 x 5) farblosen Glasampullen

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
DESITIN Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214 · 22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01 525 · Telefax: (040) 5 91 01 377

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im September 2017.

Die folgenden Informationen sind für Ihren Arzt bestimmt.

Pharmakologische Eigenschaften
Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika
ATC-Code: N03AB02
Phenytoin (5,5-Diphenyl-hydantoin) ist ein Antiepileptikum, das eine hyperpolarisierende Wirkung auf erregbare Zellmembranen besitzt und über Verstärkung inhibitorischer Impulsaktivität wirken soll. Phenytoin beeinflusst die Erregungsbildung und -ausbreitung im Herzen.

Pharmakokinetische Eigenschaften
Phenytoin wird vornehmlich an Serumalbumin gebunden (83 % bis 94 %). Bei Neugeborenen ist die Eiweißbindung erniedrigt. Niedrige Albuminwerte, z. B. bei Hunger, Leber- und Nierenerkrankungen, erhöhen den freien Anteil. Außerdem können Pharmaka wie Phenylbutazon, Salicylsäure oder Valproinsäure Phenytoin aus der Eiweißbindung verdrängen. Da die Elimination von Phenytoin einer Sättigungskinetik gehorcht, ist die Halbwertszeit von der Höhe des Plasmaspiegels abhängig. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 20 h und 60 h; im Kindesalter 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; Konzentrationen über 25 µg/ml können im toxischen Bereich liegen.
Phenytoin passiert die Plazenta leicht, es werden ähnliche Plasmakonzentrationen bei Mutter und Fetus gefunden. Muttermilch enthält 10 % bis 20 % der Plasmakonzentration.
Phenytoin wird zu mehr als 95 % biotransformiert. Der Hauptmetabolit ist das Glukuronid des p-Hydroxy-diphenyl-hydantoin, das im enterohepatischen Kreislauf zirkuliert. Etwa 5 % des zugeführten Phenytoins werden unverändert mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden.

Präklinische Daten zur Sicherheit
Akute Toxizität
Siehe Abschnitt 3.: „Wenn Sie eine größere Menge von Phenhydan® Injektionslösung angewendet haben, als Sie sollten".

Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität
Siehe Abschnitt 4.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Zu Phenytoin liegen neben einer Reihe negativer Befunde zur Mutagenität auch Hinweise auf eine Induktion von Chromosomenmutationen vor. Diese Hinweise können aufgrund der mangelhaften Qualität der Untersuchungen nicht abschließend bewertet werden.
In Langzeituntersuchungen an Mäusen werden maligne und benigne proliferative Veränderungen des lymphatischen Systems beobachtet. Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist unklar.

Reproduktionstoxizität
Phenytoin passiert die Plazenta und erreicht im fetalen Plasma ähnliche Konzentrationen wie im maternalen. Es akkumuliert in der fetalen Leber.
Die Inzidenz von Fehlbildungen bei intrauteriner Phenytoin-Exposition ist offenbar abhängig von der Höhe der Dosierung. Daher sollte, besonders zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag, die niedrigste anfallskontrollierende Dosis gewählt werden.
Eine für Phenytoin typische Fehlbildung ist die Hypoplasie der Nägel bzw. der ganzen Nagelphalanx. Wie bei anderen Antikonvulsiva sind auch für Phenytoin Fehlbildungen unterschiedlicher Art beschrieben worden. Die Patientinnen hatten Phenytoin meist in Kombination mit anderen Antikonvulsiva bzw. Barbituraten eingenommen. Es ist bisher ungeklärt, inwieweit Phenytoin für diesen Effekt verantwortlich ist; ein Beitrag der Grunderkrankung oder genetischer Faktoren ist wahrscheinlich.
Bei pränatal Phenytoin-exponierten Säuglingen muss in den ersten 12 Lebensstunden mit einer Erniedrigung der Vitamin-K-abhängigen Koagulationsfaktoren gerechnet werden. Hämorrhagien bei Neugeborenen sind beschrieben worden.
Es liegen Fallberichte über die Ausbildung von Neuroblastomen bei pränatal Phenytoin-exponierten Kindern vor. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer Phenytoin-Exposition der Mütter und einer Tumorausbildung bei Kindern kann bislang aufgrund der geringen belegten Fallzahl nicht nachgewiesen werden.
Bei Untersuchungen mit Glycofurol, einem weiteren Bestandteil dieses Arzneimittels, zur Reproduktionstoxizität an Ratten wurden nach oraler Gabe von 3,0 ml/kg/Tag ein leicht erhöhter intrauteriner Keimverlust, fötale Anomalien vor allem des Kreislaufsystems und leicht verminderte Fötengewichte festgestellt.

Verkaufsabgrenzung
Verschreibungspflichtig

Weitere Darreichungsformen
Phenhydan® Infusionskonzentrat
Phenhydan® (Tabletten)

20165501
10302720-D