sp.zn. sukls402241/2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epanutin Parenteral 250 mg/5 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 5ml lahvička obsahuje phenytoinum natricum 250 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:
přípravek obsahuje 2,07 g propylenglykolu, 440 mg 96% ethanolu a 22,1 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok
Popis přípravku: čirý bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fenytoin je indikován ke kontrole status epilepticus tonicko-klonického typu (grand mal) a k prevenci a léčbě záchvatů vyskytujících se během neurochirurgického výkonu nebo po něm a/nebo po těžkém poranění hlavy.

Fenytoin může být rovněž využit k léčbě některých typů srdečních arytmií, jako jsou život ohrožující ventrikulární arytmie nebo sekundární arytmie při intoxikaci digitalisem, pokud tyto arytmie nereagují na jinou dostupnou léčbu, nebo pokud jiné doporučené přípravky nebyly snášeny. Fenytoin neprokázal zvýšené přežití u pacientů s ventrikulární arytmií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro optimální úpravu dávkování je nezbytné monitorování sérové hladiny fenytoinu.

K optimální kontrole bez klinických známek toxicity dochází nejčastěji při sérových hladinách mezi 10 a 20 μg/ml.

Parenterálně se fenytoin může podávat pomalu intravenózně (i.v.) jako bolus nebo jako i.v. infuze, v některých případech je možné jej podat intramuskulárně (i.m.). Rychlá infuze může vést k nežádoucím kardiovaskulárním příhodám (viz bod 4.4 - Obecné).

Vzhledem k rizikům srdeční a lokální toxicity spojené s intravenózním podáním fenytoinu se má zvážit použití jeho perorální formy, pokud je to možné.

Pokud je podávána zředěná forma, musí se parenterální fenytoin ředit fyziologickým roztokem. Z důvodu možné precipitace se parenterální fenytoin nesmí přidávat ke glukóze nebo k roztokům obsahujícím glukózu.

Kvůli riziku lokální toxicity se fenytoin i.v. podává přímo do velké periferní nebo centrální žíly přes katetr s velkým průměrem. Před podáním je nutné průchodnost i.v. katetru prověřit výplachem sterilním fyziologickým roztokem. Po každé injekci fenytoinu je nutné stejný katetr propláchnout sterilním fyziologickým roztokem, k zabránění lokálního podráždění žíly, vzhledem k zásaditosti roztoku (viz bod 4.4 - Lokální toxicita).

Podání bolusu: parenterální bolus fenytoinu se aplikuje pomalu, u dospělých pacientů rychlostí maximálně 50 mg/min, do velké žíly, silnou jehlou nebo nitrožilní kanylou.

Podání v infuzi: pro infuzní podání se fenytoin naředí v 50–100 ml fyziologického roztoku na konečnou koncentraci fenytoinu, maximálně 10 mg/ml. Podávání se zahajuje bezprostředně po přípravě roztoku a musí být dokončeno do 1 hodiny (naředěný infuzní roztok se nesmí nechat v chladu). Použije se in-line filtr (0,22–0,50 mikronu).

Rychlost podávání u dospělých pacientů nesmí překročit 50 mg/min intravenózně a u novorozenců a dětí nesmí být vyšší než 1–3 mg/kg/min nebo 50 mg/min, podle toho, co je pomalejší. Existuje relativně úzké rozmezí mezi plným terapeutickým účinkem a minimálními toxickými dávkami tohoto léku (viz bod 4.4 - Obecné).

V případech, kdy je třeba podat přípravek intramuskulárně (tj. pooperačně u komatózních pacientů), musí být i.m. podaná dávka dostatečná, aby se udržely sérové hladiny fenytoinu v terapeutickém rozmezí. Tam, kde se po i.m. podávání pokračuje perorálně, musí se následné perorální dávkování upravit tak, aby kompenzovalo pomalou a dlouhodobou i.m. absorpci a nevyvolaly se tak toxické projevy. K zabránění kumulace léku jeho absorpcí ze svalových depot se doporučuje, aby v prvním týdnu převedení na perorální fenytoin byla perorální dávka snížena na polovinu původní dávky (jednu třetinu i.m. dávky).

Status epilepticus: u dospělých pacientů se nasycovací dávka 10 – 15 mg/kg podává pomalu intravenózně rychlostí maximálně 50 mg/minutu (to vyžaduje u 70 kg pacienta dobu přibližně 20 minut). Po nasycovací dávce musí následovat udržovací dávka 100 mg intravenózně každých 6 – 8 hodin.

Absorpce fenytoinu u novorozenců a dětí může být po perorálním podání nespolehlivá. Nasycovací dávka 15 – 20 mg/kg fenytoinu intravenózně obvykle vede k sérovým koncentracím fenytoinu v obecně přijatelném terapeutickém rozmezí (10 – 20 μg/ml). Přípravek se musí podávat pomalu intravenózně rychlostí maximálně 1-3 mg/kg/min nebo 50 mg/min podle toho, co je pomalejší.

Nezbytné je trvalé sledování elektrokardiogramu a krevního tlaku. Pacient musí být sledován z hlediska výskytu známek dechové deprese. Při použití fenytoinu v léčbě status epilepticus a pro následné stanovení udržovacích dávek se doporučuje monitorování sérových hladin fenytoinu.

Vzhledem k nutnosti pomalého podávání fenytoinu jsou obvykle potřebná i další terapeutická opatření k dosažení rychlé úpravy záchvatů, jako je současné podání nitrožilního benzodiazepinu (diazepamu) nebo nitrožilního krátkodobě účinkujícího barbiturátu. Pokud podání parenterálního fenytoinu nevede k ukončení záchvatů, je nutné zvážit použití dalších antikonvulziv, intravenózních barbiturátů, celkové anestezie nebo jiných vhodných opatření.

Při léčbě status epilepticus se přípravek nepodává intramuskulárně, protože dosažení maximálních sérových hladin může trvat až 24 hodin (viz bod 4.4 - Obecné).

Neurochirurgie: profylaktické dávkování je 100 až 200 mg (2 – 4 ml) i.m. přibližně ve 4hodinových intervalech během operace. V tomto dávkování se pokračuje i v pooperačním období. Pokud je třeba podávat přípravek intramuskulárně po předchozí stabilizaci pacienta perorální léčbou, je nezbytné provést kompenzační úpravu dávkování, aby byly udrženy terapeutické sérové hladiny. Při i.m. podávání se musí přípravek podat hluboko intramuskulárně. K udržení terapeutických hladin se

podává i.m. dávka o 50 % vyšší, než je dávka perorální. Pokud se pacient vrací k perorálnímu podávání, dávka se na 1 týden sníží na 50 % původní perorální dávky, aby se zabránilo vzniku nadměrných sérových hladin při přetrvávajícím uvolňování fenytoinu z místa aplikace injekce.

Pokud je nezbytné podávat i.m. fenytoin déle než 1 týden, měly by být vyzkoušeny alternativní cesty podávání, např. žaludeční sondou. Při období kratším než 1 týden musí pacient převedený zpět z i.m. podávání přípravku dostávat polovinu původní perorální dávky stejně dlouho, jako trvalo i.m. podávání fenytoinu. Monitorování sérových hladin fenytoinu pomáhá zabránit poklesu hladin pod terapeutické rozmezí. Sledování sérových hladin je obzvláště užitečné při podezření na možné lékové interakce.

Srdeční arytmie: dávka 3,5 – 5 mg/kg tělesné hmotnosti, která se v případě potřeby opakuje. Obvykle postačuje celková denní dávka 700 – 1000 mg. Pokud při plazmatických hladinách 20 µg/ml není dosaženo příznivé reakce, pak není pravděpodobné, že by vyšší hladiny měly ještě nějaký účinek. Přednost se dává pomalému podávání rychlostí 30 – 50 mg/min.

Dávkování u zvláštních populací

Porucha funkce ledvin nebo jater: viz bod 4.4.

Starší pacienti: u starších pacientů je clearance fenytoinu mírně snížená a může to vyžadovat nižší nebo méně časté dávkování (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné hydantoináty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Vzhledem ke svému účinku na komorovou automacii je fenytoin kontraindikován při sinusové bradykardii, sinoatriálním bloku, AV bloku 2. a 3. stupně a u pacientů s Adams-Stokesovým syndromem.

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

Obecné
Fenytoin není účinný u absencí (petit mal). Pokud jsou přítomny tonicko-klonické (grand mal) záchvaty i absence (petit mal), je potřeba zavést kombinovanou medikamentózní léčbu.

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

Fenytoin není indikován u záchvatů při hypoglykémii nebo záchvatů z jiných metabolických příčin. V těchto případech je zapotřebí provést příslušná diagnostická vyšetření.

Nejvýznačnějšími příznaky toxicity spojené s intravenózním podáním fenytoinu jsou kardiovaskulární kolaps nebo deprese centrálního nervového systému. Při rychlém intravenózním podání dochází k hypotenzi. Rychlost podávání je velmi důležitá a nesmí být vyšší než 50 mg za minutu u dospělých pacientů a 1 – 3 mg/kg/minutu u novorozenců a dětí nebo 50 mg/minutu (podle toho, co je pomalejší). Při této rychlosti by měly být projevy toxicity minimalizovány.

K hypotenzi obvykle dochází při intravenózním podávání léku.

Při léčbě status epilepticus se nedoporučuje intramuskulární podávání fenytoinu, protože nelze obvyklými dávkami rychle dosáhnout terapeutických sérových hladin. V léčbě status epilepticus se vzhledem k opožděné absorpci fenytoinu při intramuskulárním podávání dává přednost intravenóznímu podávání.

Antiepileptika nesmějí být náhle vysazena vzhledem k možnosti zvýšení frekvence záchvatů včetně status epilepticus. Pokud je podle posouzení lékaře nutné snížení dávky, vysazení léku nebo jeho výměna za jiné antiepileptikum, pak se to musí provést postupně. Nicméně v případě alergické reakce nebo reakce z přecitlivělosti může být nezbytné daný přípravek rychle vyměnit za jiný. V tomto případě nesmí být náhradní přípravek ze skupiny hydantoinátů.

U malého procenta osob léčených fenytoinem byla prokázána pomalá metabolizace léku. Pomalý metabolismus může být způsoben omezenou dostupností enzymu a chyběním indukce. Tento jev je zřejmě geneticky podmíněný (polymorfismus).

Akutní požití alkoholu může zvýšit sérové hladiny fenytoinu, avšak chronické požívání alkoholu může jeho sérové hladiny snižovat.

Z důvodu zvýšené frakce volného fenytoinu v plasmě u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, nebo u pacientů s hypalbuminemií by vyhodnocení plazmatické koncentrace celkového fenytoinu mělo být prováděno s opatrností. Koncentrace volného fenytoinu může být zvýšená i v případě pacientů s hyperbilirubinemií. U těchto skupin pacientů je proto vhodnější sledovat plasmatickou koncentraci volného fenytoinu.

Několik jednotlivých kazuistik ukazuje na to, že u černošské populace může docházet ke zvýšenému, i když dosud stále vzácnému, výskytu reakcí z přecitlivělosti projevujícími se vyrážkou a hepatotoxicitou.

Sebevraždy
U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky, představy nebo chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky ukazuje na mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanizmus tohoto rizika není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u fenytoinu.

Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, by měli vyhledat lékařskou pomoc.

Kardiovaskulární účinky
Může docházet k hypotenzi. Byly popsány závažné kardiotoxické reakce až s fatálním průběhem při arytmiích včetně bradykardie, síňové a komorové deprese a fibrilace komor. V některých případech vedly srdeční arytmie k asystolii/srdeční zástavě a úmrtí. Se závažnými komplikacemi se nejčastěji setkáváme u starších nebo těžce nemocných pacientů. Nežádoucí srdeční příhody byly rovněž hlášeny u dospělých a dětí bez základního srdečního onemocnění či komorbidit při doporučených dávkách a rychlostech infuze. Při i.v. aplikaci nasycovacích dávek fenytoinu je tudíž zapotřebí pečlivě monitorovat srdeční (i dýchací) funkce. Může být nutné snížit rychlost podávání nebo aplikaci dávky ukončit. Pacientům s hypotenzí a/nebo závažnou kardiální nedostatečností je třeba podávat fenytoin s obezřetností.

Lokální toxicita (zahrnující „Purple Glove syndrom“)
Po i.v. podání fenytoinu byly v místě vpichu zaznamenány případy podráždění měkkých tkání a zánětu při extravazaci přípravku i bez ní.

Po periferní i.v. aplikaci fenytoinu byl hlášen otok, změna barvy kůže a bolest distálně od místa vpichu injekce (popisované jako „Purple Glove syndrom“). Stupeň podráždění měkkých tkání se může

lišit, od lehké citlivosti až k rozsáhlé nekróze a olupování kůže. Syndrom se může projevit až několik dnů po aplikaci injekce. Ačkoliv může být odeznění příznaků spontánní, objevila se i nekróza a ischemie končetin, které vyžadovaly intervenci, jako je fasciotomie, transplantace kůže a ve vzácných případech až amputace.

Je nutné vyvarovat se podání léku subkutánní anebo perivaskulární injekcí.

Podání fenytoinu i.m. může způsobit bolest, nekrózu a tvorbu abscesů v místě vpichu injekce (viz bod 4.2).

Syndrom přecitlivělosti/léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (HSS/DRESS)
Syndrom přecitlivělosti (Hypersensitivity syndrome, HSS) nebo léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) byly zaznamenány u pacientů užívajících antikonvulziva, včetně fenytoinu. Některé tyto příhody byly fatální nebo život ohrožující.

Charakteristické příznaky syndromu přecitlivělosti nebo lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky jsou mimo jiné horečka, vyrážka, lymfadenopatie a jiné systémové reakce orgánů, například hepatitida, nefritida, hematologické abnormality, myokarditida, myositida nebo pneumonitida. Prvotní příznaky se mohou podobat akutní virové infekci. Mezi další časté projevy patří kožní erupce, artralgie, žloutenka, hepatomegalie, leukocytóza a eozinofilie. Interval mezi první expozicí léku a příznaky je obvykle 2 až 4 týdny, ale byl hlášen i u jednotlivců užívajících antiepileptika po dobu 3 měsíců i déle. Pokud se tyto projevy a příznaky projeví, je nutné pacienta ihned vyšetřit. Podávání fenytoinu je třeba ukončit, pokud nelze určit alternativní etiologii projevů a příznaků. Mezi pacienty s vyšším rizikem rozvoje HSS/DRESS patří černošská populace, pacienti, kteří tento syndrom již prodělali (s fenytoinem nebo jiným antikonvulzivem) nebo u kterých se vyskytl tento syndrom v rodinné anamnéze, nebo imunosuprimovaní pacienti. Tento syndrom se může závažněji projevit u jedinců, kteří byli již dříve přecitlivělí na některé látky.

Účinky na centrální nervový systém
Sérové hladiny fenytoinu přetrvávající nad hranicí optimálního rozmezí mohou vyvolat stavy zmatenosti popisované jako „delirium“, „psychóza“ nebo „encefalopatie“ a mohou vzácně vést k ireverzibilní mozečkové dysfunkci a/nebo atrofii mozečku. 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.

Systém krvetvorby
V souvislosti s podáváním fenytoinu byly příležitostně zaznamenány potíže s krvetvorbou, některé fatální. Patří mezi ně trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytóza a pancytopenie s nebo bez suprese kostní dřeně.

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 HSS/DRESS (viz bod 4.4 - HSS/DRESS) Ve všech případech lymfadenopatie je nutné sledovat pacienta po delší dobu a dosáhnout kontroly záchvatů jinými antikonvulzivy.

I když se objevily případy makrocytózy a megaloblastové anémie, reagovaly obvykle na léčbu kyselinou listovou. Pokud se k léčbě fenytoinem přidá kyselina listová, může dojít k poklesu kontroly záchvatů.

Porucha funkce jater

Játra jsou hlavním místem biotransformace fenytoinu. Byla popsána toxická hepatitida a poškození jater, které vzácně mohou být fatální.

Při léčbě fenytoinem byly popsány případy akutní hepatotoxicity včetně ojedinělých případů akutního selhání jater. K těmto případům obvykle došlo během prvních dvou měsíců léčby a mohou být spojeny s HSS/DRESS (viz bod 4.4 HSS/DRESS). Projevy mohou zahrnovat zvýšené hladiny transamináz. U pacientů s poruchou funkce jater, starších nebo těžce nemocných se mohou objevit časné známky toxicity.

Klinický průběh akutní fenytoinové hepatotoxicity se pohybuje od rychlého uzdravení po fatální následky. U pacientů s akutní hepatotoxicitou musí být fenytoin ihned vysazen a znovu se již nesmí podat.

Riziko hepatotoxicity a jiných reakcí přecitlivělosti na fenytoin může být vyšší u černošské populace.

Závažné kožní reakce
Fenytoin může způsobovat vzácné závažné kožní nežádoucí účinky, jako je exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN), které mohou být fatální. Přestože se závažné kožní reakce mohou objevit náhle, pacienty je nutné upozornit na sledování příznaků vyrážky a ostatních symptomů HSS/DRESS (viz bod 4.4 HSS/DRESS) a na nutnost vyhledání okamžité lékařské pomoci při zaznamenání jakýchkoli podezřelých příznaků. Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba fenytoinem má být přerušena. Nejlepší výsledky při zvládání 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 Epanutin Parenteral, nesmí být u pacienta nikdy znovu nasazen. Riziko závažných kožních reakcí nebo jiných reakcí z přecitlivělosti na fenytoin může být vyšší u černošské populace.

Studie s pacienty čínského původu zjistila u pacientů užívajících karbamazepin silnou vazbu mezi rizikem rozvoje SJS/TEN a přítomnosti HLA-B*1502, zděděné variantě alely genu HLA-B. Omezené údaje naznačují, že HLA-B*1502 může být rizikovým faktorem pro rozvoj SJS/TEN u asiatů užívajících léky související se SJS/TEN, včetně fenytoinu. Je nutné vyvarovat se podávání léků souvisejících se SJS/TEN, včetně fenytoinu, pacientům s HLA-B*1502, jsou-li dostupné jiné srovnatelné možnosti léčby.

Publikované práce naznačují, že kombinace fenytoinu, ozáření hlavy a postupného snižování dávek kortikosteroidů mohou mít souvislost s rozvojem erythema multiforme a/nebo SJS a/nebo TEN.

Účinky na metabolismus
Vzhledem k ojedinělým hlášením o spojitosti fenytoinu a exacerbace porfyrie je zapotřebí opatrnosti při používání tohoto léku u pacientů s tímto onemocněním.

Byla hlášena hyperglykémie, která je výsledkem inhibičních účinků léku na uvolňování inzulínu. Fenytoin může rovněž zvyšovat hladiny glukózy v séru u pacientů s diabetem.

Ženy ve fertilním věku

Fenytoin může po podání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Vystavení plodu působení fenytoinu může zvyšovat rizika vrozených vad a dalších vývojových poruch (viz bod 4.6).

Informace pro pacienta
Pacienti musí být upozorněni, že nesmějí užívat jiné léky nebo alkoholické nápoje bez předchozí konzultace s lékařem.

Pacienti mají být poučeni, aby v případě výsevu vyrážky vyhledali lékaře.

Pomocné látky se známým účinkem:
Přípravek Epanutin Parenteral obsahuje propylenglykol. Různé nežádoucí účinky, jako jsou např. hyperosmolalita, laktátová acidóza; renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin; kardiotoxicita (arytmie, hypotenze); poruchy centrálního nervového systému (deprese, kóma, konvulze); respirační deprese; dušnost; jaterní dysfunkce; hemolytická reakce (intravaskulární hemolýza) a hemoglobinurie; nebo multisystémové orgánové dysfunkce, byly hlášeny při vysokých dávkách nebo delším používání propylenglykolu.
Proto dávky vyšší než 500 mg/kg/den mohou být podávány dětem starším 5 let, ale podání musí být zváženo individuálně.
Nežádoucí účinky obvykle vymizí po přerušení podávání propylenglykolu a ve vážnějších případech po hemodialýze.
Je nutné klinické sledování.

Přípravek Epanutin Parenteral obsahuje 440 mg ethanolu (alkoholu) v jedné lahvičce.

Přípravek Epanutin Parenteral obsahuje 22,1 mg sodíku v jedné lahvičce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lékové interakce
Fenytoin se ve výrazném měřítku váže na sérové proteiny plazmy a podléhá kompetitivní migraci. Fenytoin je metabolizován enzymy jaterního cytochromu (CYP) P450 CYP2C9 a CYP2C19 a je zvláště citlivý na interakce tlumicích přípravků, protože podléhá saturovatelnému metabolizmu. Inhibice metabolizmu 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.

Existuje celá řada léků, které mohou zvýšit nebo snížit hladinu fenytoinu v séru, a naopak fenytoin může ovlivnit sérové hladiny jiných léků. Stanovení úrovně fenytoinu v séru je užitečné v případě podezření na možné interakce přípravků. K nejčastějším interakcím dochází s látkami uvedenými níže:

Látky, které mohou zvýšit sérovou hladinu fenytoinu
V tabulce 1 je uveden souhrn lékových tříd, které mohou potenciálně zvýšit sérové hladiny fenytoinu:

Tabulka 1 Látky, které mohou zvýšit sérové hladiny fenytoinu

LÉKOVÁ TŘÍDA	LÉKY V PŘÍSLUŠNÉ TŘÍDĚ (PŘÍKLADY[a])
Alkohol (akutní příjem)	
Analgetika / protizánětlivé léky	azapropazon fenylbutazon salicyláty
Anestetika	halotan
Antibakteriální látky	chloramfenikol erythromycin isoniazid sulfadiazin sulfamethizol sulfamethoxazol-trimethoprim sulfafenazol sulfisoxazol

	sulfonamidy
Antikonvulziva	felbamát oxkarbazepin natrium-valproát sukcinimidy topiramat
Antimykotika	amfotericin B flukonazol itrakonazol ketokonazol mikonazol vorikonazol
Protinádorové látky	fluoruracil kapecitabin
Benzodiazepiny / psychotropní látky	chlordiazepoxid diazepam disulfiram methylfenidát trazodon viloxazin
Blokátory kalciových kanálů / kardiovaskulární látky	amiodaron dikumarol diltiazem nifedipin tiklopidin
H_2-antagonisté	cimetidin
Inhibitory reduktázy HMG-CoA	fluvastatin
Hormony	estrogeny
Imunosupresivní látky	takrolimus
Perorální antidiabetika	tolbutamid
Inhibitory protonové pumpy	omeprazol
Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	fluoxetin fluvoxamin sertralin

[a] Tento seznam není celkový ani úplný. Je třeba prostudovat informace o přípravku pro konkrétní léčivý přípravek.

Látky, které mohou snížit sérovou hladinu fenytoinu

V tabulce **2** je uveden souhrn lékových tříd, které mohou potenciálně snížit sérové hladiny fenytoinu:

Tabulka 2 Látky, které mohou snížit sérové hladiny fenytoinu

LÉKOVÁ TŘÍDA	**LÉKY V PŘÍSLUŠNÉ TŘÍDĚ (PŘÍKLADY[a])**
Alkohol (chronický příjem)	
Antibakteriální látky	rifampicin ciprofloxacin
Antikonvulziva	vigabatrin
Protinádorové látky	bleomycin karboplatina cisplatina doxorubicin methotrexát vinblastin
Antiretrovirotika	fosamprenavir nelfinavir

	ritonavir
Bronchodilatancia	theofylin
Kardiovaskulární látky	reserpin
Kyselina listová	kyselina listová
Hyperglykemizující látky	diazoxid
Třezalka tečkovaná	třezalka tečkovaná

[a] Tento seznam není celkový ani úplný. Je třeba prostudovat informace o přípravku pro konkrétní léčivý přípravek.

Molindon-hydrochlorid obsahuje ionty vápníku, které interferují s absorpcí fenytoinu. Mezi podáním fenytoinu a léků s obsahem vápníku včetně antacid obsahujících vápník musí být časový odstup, aby se zabránilo problémům s absorpcí.

Látky, které mohou zvýšit nebo snížit sérovou hladinu fenytoinu
V tabulce 3 je uveden souhrn lékových tříd, které mohou zvýšit nebo snížit sérové hladiny fenytoinu:

Tabulka 3 Látky, které mohou zvýšit nebo snížit sérové hladiny fenytoinu

LÉKOVÁ TŘÍDA	LÉKY V PŘÍSLUŠNÉ TŘÍDĚ (PŘÍKLADY[a])
Antibakteriální látky	ciprofloxacin
Antikonvulziva	karbamazepin fenobarbital natrium-valproát kyselina valproová
Protinádorové látky	
Psychotropní látky	chlordiazepoxid diazepam fenothiaziny

[a] Tento seznam není celkový ani úplný. Je třeba prostudovat informace o přípravku pro konkrétní léčivý přípravek.

Léky, jejichž sérové hladiny nebo účinky mohou být ovlivněny fenytoinem
V tabulce 4 je uveden souhrn lékových tříd, jejichž sérové hladiny nebo účinky mohou být ovlivněny fenytoinem:

Tabulka 4 Látky, jejichž sérové hladiny anebo účinky mohou být fenytoinem ovlivněny

LÉKOVÁ TŘÍDA	LÉKY V PŘÍSLUŠNÉ TŘÍDĚ (PŘÍKLADY[a])
Antibakteriální látky	doxycyklin rifampicin tetracyklin
Antikonvulziva	karbamazepin lamotrigin fenobarbital natrium-valporát kyselina valproová
Antimykotika	azoly posakonazol vorikonazol
Antihelmintika	albendazol prazikvantel
Protinádorové látky	teniposid
Antiretrovirotika	delavirdin efavirenz

	fosamprenavir indinavir lopinavir/ritonavir nelfinavir ritonavir sachinavir
Bronchodilatancia	theofylin
Blokátory kalciového kanálu / kardiovaskulární látky	digitoxin digoxin mexiletin nikardipin nimodipin nisoldipin chinidin verapamil disopyramid
Kortikosteroidy	
Kumarinová antikoagulancia	warfarin
Cyklosporin	
Diuretika	furosemid
Inhibitory reduktázy HMG-CoA	atorvastatin fluvastatin simvastatin
Hormony	estrogeny perorální kontranceptiva (viz body 4.4 a 4.6)
Hyperglykemizující látky	diazoxid
Neuromuskulární blokátory	alkuronium cisatrakurium pankuronium rokuronium vekuronium
Opioidní analgetika	methadon
Perorální antidiabetika	chlorpropamid glyburid tolbutamid
Psychotropní látky / antidepresiva	klozapin paroxetin kvetiapin sertralin
Vitamín D	vitamín D
Kyselina listová	kyselina listová

[a] Tento seznam není celkový ani úplný. Je třeba prostudovat informace o přípravku pro konkrétní léčivý přípravek.

I když se nejedná o pravou lékovou interakci, tricyklická antidepresiva mohou u citlivých pacientů vyvolat záchvaty a v těchto případech je zpravidla zapotřebí dávku fenytoinu upravit.

Vliv léků na laboratorní vyšetření
Fenytoin může způsobit snížení sérových hladin jódu vázaného na bílkoviny (PBI). Fenytoin může rovněž zapříčinit nižší než normální hodnoty dexametazonového nebo metyraponového testu. Fenytoin může způsobit zvýšení sérových hladin glukózy, alkalické fosfatázy a gama glutamyltranspeptidázy (GGT). Fenytoin může ovlivnit test na zjištění hladiny vápníku v krvi a krevní vyšetření glukózového metabolismu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Fenytoin u člověka prochází placentou.

Množství publikací ukazuje na souvislost mezi používáním fenytoinu u žen s epilepsií a vyšší incidencí vrozených vad u dětí, které se těmto ženám narodily. Méně časté zprávy ukazují na možný obdobný vztah s používáním i dalších známých antikonvulziv.

Existují vnitřní metodologické problémy se získáváním adekvátních dat o lékové toxicitě u člověka. Významný vliv mohou mít pro vznik vrozených vad genetické faktory nebo samotná epilepsie. Velké většině matek léčených antikonvulzivy se narodí zdravé děti. Je důležité poznamenat, že antikonvulziva nesmí být vysazena u pacientek, kterým je lék podáván k prevenci velkých záchvatů vzhledem k velké pravděpodobnosti vzniku status epilepticus s doprovodnou hypoxií a ohrožením života. V jednotlivých případech, kdy závažnost a frekvence záchvatů jsou takové, že vysazení léku nepředstavuje vážné ohrožení pacientky, je možné uvažovat o vysazení léku před otěhotněním a v průběhu těhotenství, i když nelze s jistotou říci, že ani malé záchvaty nepředstavují určité riziko pro rozvoj embrya nebo plodu. Předepisující lékař musí vzít tyto faktory v úvahu při léčbě nebo konziliárním vyšetření žen s epilepsií, které jsou ve fertilním věku.

Kromě zpráv o zvýšeném výskytu vrozených vad, jako jsou rozštěpy rtu a patra a srdeční vady u dětí narozených matkám léčených fenytoinem v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antikonvulzivy, existují i zprávy o fetálním hydantoinovém syndromu. Ten je charakterizován prenatálním deficitem růstu (včetně mikrocefalu), dysmorfií obličeje, hypoplazie nehtů a prstů a mentálním deficitem u dětí narozených matkám užívajícím fenytoin.

U dětí, jejichž matky užívaly v těhotenství fenytoin, byly popsány jednotlivé případy malignit včetně neuroblastomů. Kauzální vztah mezi užíváním fenytoinu matkou a tvorbou tumorů u dětí není v současnosti prokázán z důvodu malého počtu případů.

Fenytoin lze u žen ve fertilním věku a těhotných žen použít pouze v případě, že možný přínos převažuje riziko. Fenytoin by neměl být v těhotenství užíván jako lék první volby, a pokud je to možné, je vhodné zvolit alternativní možnost léčby.

Zdá se, že incidence malformací při intrauterinní expozici fenytoinem závisí na výši podané dávky. Z tohoto důvodu se mají podávat zejména mezi 20. a 40. dnem gravidity co nejmenší dávky léku, které ještě kontrolují záchvaty.

U velké části pacientek dochází k nárůstu frekvence záchvatů v těhotenství vzhledem k narušené absorpci nebo metabolismu fenytoinu. Při léčbě těhotných žen s epilepsií je obzvláště vhodné pravidelné monitorování sérových hladin fenytoinu, které pak tvoří vodítko k vhodné úpravě dávky. Nicméně, po porodu bude pravděpodobně indikované převedení na původní dávku.

U dětí narozených matkám s epilepsií užívajících fenobarbital nebo fenytoin byly v prvních 24 hodinách po narození popsány koagulační poruchy. Je prokázáno, že vitamín K zabrání nebo upraví tuto poruchu a doporučuje se jeho podávání matkám před porodem a novorozenci po narození.

Fenytoin může způsobit selhání hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Ženám ve fertilním věku, které neplánují těhotenství, je třeba doporučit během léčby používání jiné účinné antikoncepce.

Fenytoin je teratogenní u potkanů, myší a králíků (viz bod 5.3).

Kojení

Ženám léčeným tímto přípravkem se nedoporučuje kojení, protože fenytoin se v nízkých koncentracích vylučuje do lidského mateřského mléka. Koncentrace fenytoinu v mateřském mléce představuje přibližně 1/3 odpovídají plazmatické koncentrace fenytoinu u matky.

Fertilita
Ve studiích se zvířaty neměl fenytoin přímý vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti musí být poučeni, aby neřídili motorové vozidlo nebo neobsluhovali potenciálně nebezpečné stroje, než bude známo, že tento lék neovlivňuje jejich schopnost vykonávat tyto činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

U fenytoinu byly pozorovány následující nežádoucí účinky (četnost není známa – z dostupných údajů nelze určit):

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: anafylaktoidní reakce a anafylaxe. Místo vpichu: bylo popsáno místní podráždění, zánět, citlivost, nekróza a olupování kůže při extravazaci nebo bez extravazace i.v. fenytoinu. Rovněž byl hlášen otok, změna barvy kůže a bolest distálně od místa vpichu injekce (popisované jako „Purple Glove syndrom“ - viz bod 4.4 Lokální toxicita).

Srdeční a cévní poruchy: byly pozorovány asystolie/srdeční zástava, bradykardie a hypotenze (viz bod 4.4 Obecné a Kardiovaskulární účinky).

Poruchy nervového systému: nežádoucí účinky týkající se tohoto systému jsou běžné a jsou obvykle závislé na dávce. Jedná se o nystagmus, ataxii, poruchy artikulace, snížení koordinace a zmatenost. Byla hlášena atrofie mozečku, která se s větší pravděpodobností objevila při zvýšených hladinách fenytoinu a/nebo při dlouhodobém podávání fenytoinu (viz bod 4.4 Účinky na centrální nervový systém).

Rovněž byly pozorovány závratě, porucha rovnováhy, nespavost, přechodná nervozita, motorické záškuby, bolest hlavy, parestesie a somnolence.

Vzácně byly hlášeny dyskineze vyvolané fenytoinem, jako je chorea, dystonie, tremor a asterixis, které jsou obdobné příhodám vyvolaným fenothiazinem a dalšími neuroleptiky.

U pacientů dlouhodobě léčených fenytoinem byla pozorována převážně senzorická periferní polyneuropatie.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: zhrubnutí rysů obličeje, zvětšení rtů, hyperplasie dásní, hypertrichóza a Peyroniho choroba.

Gastrointestinální poruchy: akutní selhání jater, toxická hepatitis, poškození jater, zvracení, nauzea, zácpa (viz bod 4.4 Porucha funkce jater).

Poruchy krve a lymfatického systému: při léčbě fenytoinem byly příležitostně hlášeny hematopoetické komplikace, z nichž některé byly fatální. Jednalo se o trombocytopenii, leukopenii, granulocytopenii, agranulocytózu a pancytopenii s útlumem kostní dřeně nebo bez něho. Rovněž se vyskytla makrocytóza a megaloblastová anémie, byly popsány případy lymfadenopatie včetně benigní hyperplasie lymfatických uzlin, pseudolymfomu, lymfomu a Hodgkinovy choroby (viz bod 4.4 Systém krvetvorby).

Poruchy imunitního systému: syndrom z přecitlivělosti/léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (HSS/DRESS) (viz bod 4.4 Syndrom přecitlivělosti/léková reakce s eozinofilií a

systémovými příznaky (HSS/DRESS)), systémový lupus erythematodes, periarteritis nodosa a abnormality imunoglobulinů.

Poruchy kůže a podkožní tkáně: dermatologické projevy, někdy provázené horečkou, ve formě vyrážky podobné spále nebo spalničkám. Nejobvyklejší je vyrážka podobná spalničkám, ostatní typy dermatitidy se vyskytují vzácněji. K jiným závažnějším formám, které mohou být až fatální a vyskytují se velmi vzácně, patří bulózní či exfoliativní dermatitis, dermatitis s purpurou, lupus erythematodes, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4 Závažné kožní reakce).

Poruchy metabolismu a výživy: poruchy chuti

Vyšetření: abnormální test funkce štítné žlázy

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

Sledování po uvedení přípravku na trh
U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Epanutin Parenteral byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým přípravek Epanutin Parenteral ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

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

Letální dávka u dětských pacientů není známa. Letální dávka u dospělých se odhaduje na 2–5 g. Úvodní symptomy jsou nystagmus, ataxie a dysartrie. K dalším příznakům patří tremor, hyperreflexie, somnolence, ospalost, letargie, poruchy artikulace, rozmazané vidění, nauzea, zvracení. Pacient může být komatózní a hypotenzní. Smrt nastává selháním dýchání a oběhu.

Mezi jednotlivými osobami existují značné rozdíly z hlediska sérových hladin fenytoinu, při kterých může dojít k projevům toxicity. Nystagmus při pohledu do strany se objevuje obvykle při hladině 20 µg/ml a ataxie při dávce 30 µg/ml. Dysartrie a letargie se objevuje při sérových koncentracích nad 40 µg/ml, byly však popsány případy koncentrace 50 µg/ml bez projevů toxicity. Bylo popsáno úplné uzdravení po podání až 25x vyšší terapeutické dávky, která vedla k sérové koncentraci nad 100 µg/ml. Byly hlášeny případy ireverzibilní dysfunkce a atrofie mozečku.

Léčba
Protože není známo antidotum fenytoinu, je léčba symptomatická.

Je nezbytné pečlivě sledovat činnost dýchacího a oběhového systému a zavést příslušná podpůrná opatření. Protože se fenytoin neváže na plazmatické bílkoviny kompletně, je možné zvážit hemodialýzu. V léčbě závažné intoxikace u dětí byla použita exsanguinační transfuze.

U akutního předávkování je nutné vzít v úvahu možnost výskytu dalších látek působících depresivně na CNS, včetně alkoholu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, hydantoináty, ATC kód: N03AB02

Fenytoin je antikonvulzivum, ze skupiny hydantoinátů. Primárním místem účinku je zřejmě motorický kortex, kde je inhibováno šíření záchvatové aktivity. Fenytoin má sklon k prahové stabilizaci proti hyperexcitabilitě způsobené nadměrnou stimulací nebo změnami prostředí schopnými snížit membránový sodíkový gradient, a to pravděpodobně podporou efluxu sodíku z neuronů. To spočívá ve snížení posttetanické potenciace na synaptické úrovni. Ztráta posttetanické potenciace brání kortikálním záchvatovým ložiskům v šíření výboje do přilehlých kortikálních oblastí. Fenytoin snižuje maximální aktivitu center mozkového kmene zodpovědných za tonickou fázi tonicko-klonických záchvatů (grand mal).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Fenytoin je slabá kyselina s omezenou rozpustností ve vodě, a to i ve střevě. Po perorálním podání látka prochází pomalou a poněkud nestálou absorpcí. Po intramuskulárním podání je absorpce fenytoinu pomalejší než po perorálním podání, vzhledem ke slabé rozpustnosti látky ve vodě a možnosti precipitace v místě vpichu injekce.

Distribuce
Plazmatický poločas fenytoinu u člověka je průměrně 22 hodin s rozptylem 7 – 42 hodin. Zdánlivý distribuční objem fenytoinu je 0,6 l/kg. Fenytoin se silně váže na plazmatické proteiny (z 90 %), zejména na albumin. U pacientů, u nichž se schopnost vazby na bílkoviny liší od normálu, mohou být hladiny volného fenytoinu změněny. Fenytoin je distribuován do mozkomíšního moku, slin, spermatu, gastrointestinálních tekutin, žluči a mateřského mléka. Koncentrace fenytoinu v mozkomíšním moku, mozku a slinách je obdobná jako hladina volného fenytoinu v plazmě. Fenytoin prochází placentou.

Biotransformace
K biotransformaci fenytoinu dochází oxidací v játrech. Hlavní metabolickou cestou je 4-hydroxylace, která zodpovídá za 80% všech metabolitů. V metabolismu fenytoinu hraje hlavní roli CYP2C9 (90% čisté vnitřní clearance), zatímco CYP2C19 se na tomto procesu podílí méně (10% čisté vnitřní clearance). CYP2C19 se na metabolismu fenytoinu může více podílet při vyšších koncentracích fenytoinu.
Protože cytochromové systémy zúčastněné na hydroxylaci fenytoinu v játrech jsou saturovatelné při jeho vysokých koncentracích v séru, mohou další malé dávky fenytoinu zvýšit plazmatický poločas a vést k velmi podstatnému vzestupu sérových hladin, pokud jsou na horní hranici terapeutického rozmezí nebo nad ní. Bylo prokázáno, že inhibitory CYP2C9, jako je fenylbutazon a sulfafenazol, snižují clearance fenytoinu. Bylo rovněž prokázáno, že ke snížení clearance dochází u pacientů, kterým byly podány inhibitory CYP2C19 jako například tiklopidin.

Eliminace
Většina léčivé látky se vylučuje žlučí v podobě inaktivních metabolitů, které se poté reabsorbují ze střeva a vylučují se do moči částečně glomerulární filtrací, avšak ve významnějším rozsahu tubulární sekrecí. V podobě mateřské látky se vylučuje méně než 5% fenytoinu.

Pokud jsou pacienti převedeni z perorálního na intramuskulární podávání fenytoinu, může dojít k velkému poklesu jejich sérových hladin. Pokles je způsoben pomalejší absorpcí v porovnání

s perorálním podáním vzhledem k slabé rozpustnosti ve vodě a možností jeho precipitace v místě injekce. Přednost se dává intravenóznímu podávání, protože dochází k rychlému dosažení terapeutických sérových hladin.

Farmakokinetické interakce
Souběžné podání tablet nelfinaviru (1,250 mg 2x denně) s tobolkami fenytoinu (300 mg 1x denně) nezměnilo plazmatické koncentrace nelfinaviru. Souběžné podání nelfinaviru ale snížilo hodnoty AUC celkového fenytoinu o 29 % a volného fenytoinu o 28 %.

Zvláštní populace
Porucha funkce ledvin nebo jater: viz bod 4.4.

Starší pacienti: Se zvyšujícím se věkem dochází k mírnému snížení clearance fenytoinu (přibližně 20% snížení u pacientů ve věku nad 70 let ve srovnání s pacienty ve věku 20-30 let). Požadavky na dávkování fenytoinu jsou vysoce variabilní a musí být individualizované (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita
Po perorálním podání je akutní toxicita fenytoinu relativně nízká, je vyšší po i.v. aplikaci a nejvyšší po intraperitoneální aplikaci. U potkanů je hranice snášenlivosti po perorálním podání 2200 mg/kg tělesné hmotnosti.

LD_{50} u králíků po i.v. aplikaci činí 125 mg/kg tělesné hmotnosti, LD_{50} u psů je 90 mg/kg tělesné hmotnosti, u myší 146 mg/kg tělesné hmotnosti a u potkanů 162 mg/kg tělesné hmotnosti.
Viz též bod 4.9.

b) Chronická toxicita
Testy na chronickou toxicitu prokázaly, že perorální podávání dávky 110 mg/kg tělesné hmotnosti denně psům bylo dobře snášeno po dobu 3-6 měsíců.
Viz též bod 4.8.

c) Mutagenní a kancerogenní potenciál
Studie genetické toxicity prokázaly, že fenytoin nebyl mutagenní v bakteriálních či v savčích buňkách *in vitro*. Je klastogenní *in vitro*, avšak nikoli *in vivo*. Kromě sérií negativních nálezů o mutagenitě fenytoinu jsou také důkazy o navození chromozomálních mutací. U většiny provedených studií nemohou být výsledky jednoznačně interpretovány.
Fenytoin je teratogenní u potkanů, myší a králíků při plazmatických koncentracích, které odpovídají dávkám pro člověka.
Dvouleté studie kancerogenity u myší a potkanů ukázaly zvýšený počet hepatocelulárních adenomů u myší, ale nikoliv u potkanů, při plazmatických koncentracích, které odpovídají dávkám pro člověka. Tyto nádory u hlodavců mají nejasný klinický význam.
Při dlouhodobých studiích u myší byly pozorovány maligní i benigní proliferativní změny lymfatického systému. Význam tohoto pozorování pro člověka však není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný, propylenglykol, ethanol 96% a voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Z důvodu možné precipitace se parenterální fenytoin nesmí přidávat ke glukóze nebo k roztokům obsahujícím glukózu.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I, brombutylová pryžová zátka, hliníkový zaklapovací uzávěr s polypropylenovým odtrhovacím víčkem, plastová vložka, krabička.
Velikost balení: 5 injekčních lahviček po 5 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové podání. Po otevření musí být veškerý nepoužitý léčivý přípravek zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Léčivé přípravky k parenterálnímu použití se musí před podáním vizuálně prohlédnout, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně zbarvení, a to kdykoliv to umožňuje roztok a obal.

Nenaředěnou formu přípravku i naředěný infuzní roztok je možné použít, pokud nejsou zamlžené nebo neprecipitují.

Zředěný infuzní roztok (fenytoin a fyziologický roztok) se nesmí uchovávat v chladu. Pokud se nezředěný parenterální fenytoin ponechá v chladu nebo zmrzne, může se vytvořit precipitát. K jeho opětovnému rozpuštění by mělo dojít poté, co se přípravek ponechá při pokojové teplotě. V tomto případě je přípravek opět vhodný k používání. Může se vytvořit žlutavé zbarvení, to však nemá žádný účinek na sílu roztoku.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

21/239/75-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 6. 1977
Datum posledního prodloužení registrace: 11. 1. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 10. 2018