KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPANUTIN 100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Fenitoin sodyum 100 mg
Yardımcı maddeler:
Laktoz (hidrus) 96 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.
Beyaz renkte toz içeren, No: 3 opak beyaz-oranj renkli kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Fenitoin, jeneralize tonik-klonik (grand mal epilepsi) ve kompleks parsiyel konvülsiyonların (psikomotor, temporal lob dahil fokal) kontrol altına alınmasında ve beyin cerrahisi sırasında ya da sonrasında ve/veya ciddi baş yaralanmalarında konvülsiyonların önlenmesi ve tedavisinde endikedir. Fenitoin ayrıca migren, trigeminal nevralji ve belirli psikozlarda da kullanılmıştır. Fenitoin trigeminal nevralji tedavisinde de kullanılır fakat karbamazepinin etkili olamadığı hallerde veya karbamazepine intoleransı olan hastalarda sadece ikinci basamak tedavi olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Genel
Fenitoin kapsül, fenitoinin sodyum tuzu ile formüle edilmiştir.
Sodyum tuzundan serbest asit formuna geçerken ilaç içeriğinde yaklaşık % 8 artma olduğundan serbest asit ile formüle edilmiş üründen sodyum tuzu ile formüle edilmiş ürüne geçildiği zaman (veya tam tersi) doz ayarlanmalı ve serum düzeyi izlenmelidir.

Azami yarar sağlanması için her hastada doz ayrı ayrı belirlenmelidir. Bazı vakalarda optimal doz ayarlaması yapılabilmesi için serumdaki ilaç düzeyinin belirlenmesi gerekebilir. Klinikte toksisite belirtisi olmadan, 10-20 mcg/mL'lik serum fenitoin düzeyleriyle optimum kontrol sağlanabilirse de, bazı hafif tonik-klonik (grand mal) epilepsi vakalarında daha düşük fenitoin serum düzeyleriyle kontrol sağlanabilir. Tavsiye edilen dozlarla fenitoinin kararlı durum serum düzeylerinin sağlanması için 7-10 günlük bir süre gerekebilir ve doz değişiklikleri (artırma ya da azaltma) 7-10 günden kısa sürede yapılmamalıdır. Nöbetlerin kontrolü düşük tedavi dozları ile sürdürülmelidir.

Erişkinlerde

Bölünmüş günlük doz:
Başlangıçta günde 3-4 mg/ kg'dır, gerekli ise sonradan doz ayarlaması yapılır. Bir çok erişkinde günde tek veya bölünmüş 200- 500 mg idame dozu yeterli olacaktır. Dozaj, miktar belirleme olanağı mevcut olan yerlerde serum düzeyine göre ayarlanır.
Daha önce hiç tedavi uygulanmamış hastalarda üç eşit doza bölünerek günde 300 mg doz ile başlanabilir ve daha sonra hastanın gereksinimlerine göre doz ayarlanabilir. Çoğu yetişkinde uygun idame dozu üç eşit doza bölünmüş günde 300 mg veya dört eşit doza bölünmüş 400 mg'dır. Gerekli durumlarda doz günde 600 mg'a çıkarılabilir.

Yetişkin hastalarda acil olmayan yükleme dozu:
Hızla kararlı durum serum düzeyleri gereken ve intravenöz uygulamanın tercih edilmediği erişkinlerde acil olmayan durum tedavisini başlatmada oral yükleme dozu kullanılmasını tavsiye eder. Bu doz rejimi yalnız fenitoin serum düzeylerinin yakından izlenebileceği bir klinik ya da hastane ortamında bulunan hastalarda kullanılmalıdır. Başlangıçta tavsiye edilen doz bir gramlık fenitoin kapsülün üç doza bölünmesi (400 mg, 300 mg, 300 mg) ve iki saatte bir uygulanmasıdır. Daha sonra yükleme dozundan 24 saat sonra normal idame dozuna geçilir ve serum düzeyi sık sık takip edilir.

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek hastalığı olan hastalara oral yükleme dozu verilmemelidir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer hastalığı olan hastalara oral yükleme dozu verilmemelidir.

Pediyatrik popülasyon:
Başlangıçta günde 5 mg/kg iki ya da üç eşit doza bölünerek verilir, daha sonra doz her hastada ayrı ayrı, günde en fazla 300 mg olmak üzere ayarlanır. Tavsiye edilen günlük idame dozu genellikle 4-8 mg/kg'dır. Altı yaşından büyük çocuklar ve genç erişkinlerde minimum yetişkin dozu (günde 300 mg) gerekebilir. Günlük doz eşit olarak bölünemiyorsa daha yüksek olan doz gece yatarken verilmelidir.
Yeni doğan bebeklerde fenitoinin oral kullanımını takiben absorpsiyonu önceden bilinmez. Ayrıca, fenitoinin metabolizması düşüktür. Bu nedenle, özellikle yeni doğanlarda serum düzeyinin izlenmesi önemlidir.

Geriyatrik popülasyon:
EPANUTIN'in yetişkin dozunda olduğu gibi aynı kılavuzlar kullanılarak hastanın bireysel gerekliliklerine göre titre edilir. Yaşlı hastalar çoklu ilaç terapilerine eğilimli olduklarından, ilaç etkileşimleri olasılığı akılda tutulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Fenitoine, EPANUTIN içindeki diğer bileşenlere ya da diğer hidantoinlere aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Fenitoin absans (petit mal) konvülsiyonlarında etkili değildir. Tonik-klonik (grand mal) ve absans (petit mal) konvülsiyonları varsa kombine ilaç tedavisi gerekir.

Epilepsili hastalarda fenitoin status epileptikus oluşumunu da içeren nöbet sıklıklarını hızlandırabeceğinden aniden kesilmemelidir. Hekim dozun azaltılmasını, ilacın kesilmesini ya da yerine alternatif antikonvülzan ilaç verilmesini uygun görüyorsa bunun aşamalı olarak yapılması gerekir. Ancak, alerjik bir reaksiyon ya da aşırı duyarlılık reaksiyonu durumunda hızla alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekebilir. Bu durumda alternatif tedavi hidantoin kimyasal sınıfında olmayan bir antikonvülzan ilaç olmalıdır.

Fenitoin verilmiş olan bireylerin küçük bir bölümünde ilacı yavaş metabolize ettikleri gösterilmiştir. Yavaş metabolizma enzim etkinliğinin sınırlı oluşuna, indüksiyon eksikliğine bağlı olabilir ve genetik faktörlerle (polimorfizm) belirlendiği anlaşılmaktadır.

Kronik alkol kullanımı serum düzeylerini düşürebilirken, akut alkol kullanımı fenitoinin serum düzeylerini yükseltebilir.

St John's wort (Hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatlar, plazma konsantrasyonlarında azalma riskinden dolayı ve fenitoinin klinik etkisini azaltacağından fenitoin alırken kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

İntihar:
Çeşitli endikasyonlarda antiepileptik ilaç kullanan hastalarda intihar düşüncesi ve davranışları bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlar ile yapılmış randomize plasebo kontrollü bir meta analiz çalışmasında, intihar düşüncesi ve davranışlarında ufak bir artış görülmüştür. Fenitoin için muhtemel risk bilinmemekte olup, intihar düşünce ve davranışlarında artış ile ilgili riski arttırmadığı dışlanamaz. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Antikonvülzan Hipersensitivite Sendrom (AHS)
Antikonvülzan hipersensitivite sendromu antikonvülzan ilaç alan bazı hastalarda oluşan, nadir ilaca bağlı, potansiyel olarak fatal multiorgan sendromudur. Ateş, deride kızarıklık, lenfadenopati ve diğer multiorgan patolojileri ile karakterize edilir, genellikle hepatiktir. Mekanizması bilinmemektedir. İlk ilaca maruz kalma ve belirtiler arasındaki aralık genellikle 2- 4 haftadır fakat 3 ay veya daha uzun süre antikonvülzan alan bireyler de bildirilmiştir. Deri döküntüsü, ateş, lenf bezi büyümesi ve iç organların tutulumu ile karakterize eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar (DRESS) ilaca bağlı ciddi hipersensitivite reaksiyonunu yansıtır. Fenitoin kullanan hastalarda DRESS vakaları bildirilmiştir.

AHS gelişimi için siyah hastalar dahil yüksek risk taşıyan hastalar, geçmişinde bu sendromu geçirmiş olan veya aile hikayesinde bulunan ve bağışıklığı baskı altında tutulan hastalardır.

Bu sendrom önceden duyarlılaştırılmış bireylerde daha ağırdır. Hastaya AHS teşhisi konuşmuş ise, fenitoin kesilmeli ve uygun destekleyici ölçümler temin edilmelidir.

Merkezi Sinir Sistemine etkisi
Serum fenitoin düzeyleri optimal aralığın üstünde kalırsa "delirium", "psikoz" ya da "ensefalopati" olarak adlandırılan konfüzyon tabloları ya da ender olarak geri dönüşsüz serebellum işlev bozukluğu meydana gelebilir. Bu nedenle, ilk akut toksisite belirtisinde serumdaki ilaç düzeyinin belirlenmesi tavsiye edilir. Serum düzeyleri çok yüksekse fenitoin tedavisinde dozun azaltılması gerekir; semptomlar devam ederse fenitoin tedavisinin kesilmesi tavsiye edilir.

Hematopoetik etki
Fenitoin ile benign lenf düğümü hiperplazisi, psödolenfoma, lenfoma ve Hodgkin hastalığı dahil lenfadenopati (lokal ya da yaygın) gelişmesi arasında bir ilişki olduğunu düşündüren bazı vakalar bildirilmiştir. Bir neden ve sonuç ilişkisi saptanmış olmasa da, lenfadenopati meydana gelmesi bu tablonun başka lenf düğümü patolojisi tiplerinden ayırt edilmesi gerektiğini gösterir. Lenf düğümü tutulumu, serum hastalığını andıran belirtiler ve semptomlar (örn; ateş, döküntü, karaciğer tutulumu) ile birlikte ya da olmadan ortaya çıkabilir. Bütün lenfadenopati vakalarında uzun bir süre gözlem yaparak takip gerekir ve konvülsiyonların alternatif antikonvülzan ilaçlar ile kontrol altına alınabilmesi için gereken her şey yapılmalıdır.

Makrositoz ve megaloblastik anemi meydana gelmiş olsa da, bu durumlar genellikle folik asit tedavisine yanıt verir. Fenitoin tedavisine folik asit eklenirse konvülsiyon kontrolü azalabilir.

Hepatik/İmmunolojik Etki
Fenitoinin biyotransformasyonu öncelikle karaciğerde olur. Karaciğer işlevi bozulmuş hastalar, yaşlı hastalar ya da ciddi hastalık tablosundakilerde erken toksisite belirtileri ortaya çıkabilir.

Toksik hepatit ve karaciğer hasarı bildirilmiştir ve nadir durumda ölüme neden olabilir. Fenitoin ile, seyrek olarak akut karaciğer yetmezliği vakaları da dahil olmak üzere, akut hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar ateş, deri döküntüsü ve lenfadenopati ile karakterize aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş olup, genellikle tedavinin ilk 2 ayı içinde ortaya çıkar. Sık görülen diğer belirtiler artralji, deride kızarıklık, sarılık, hepatomegali, serum transaminaz düzeylerinde yükselme, lökositoz ve eozinofilidir. Akut fenitoin hepatotoksisitesinin klinik seyri hızla iyileşmeden ölüme kadar uzanır. Akut hepatotoksisiteli bu hastalarda fenitoin derhal kesilmeli ve bir daha kullanılmamalıdır.

Proteine bağlanmanın azaldığı yerlerde, üremi azaldığından total serum fenitoin seviyeleri benzer şekilde düşürülecektir. Bununla birlikte, farmakolojik olarak etkin serbest ilaç konsantrasyonunun değişme ihtimali yoktur. Bu nedenle, bu koşullar altında terapötik kontrol total fenitoin seviyeleri 10- 20 mg/L (40-80 mikromol/L) olan normal oranın altındaki düzeylerde elde edilir.

Birkaç bireysel vaka raporları siyah hastalarda ciltte kızarıklık ve hepatotoksisite dahil hipersensitivite reaksiyonların insidansında daha seyrek olsa bile artış olabileceğini göstermektedir.

Ciddi deri enfeksiyonları

Fenitoin ciltte eksfolyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendrom (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi fatal olabilen seyrek önemli yan etkilere neden olabilir. Uyarı olmadığı halde ciddi deri reaksiyonları oluşursa, hastalar ciltte kızarıklık ve kabartı işaret ve belirtileri, ateş veya kaşıntı gibi diğer hipersensitivite belirtileri için uyarılmalıdır ve herhangi bir gösterge işaret veya belirti gözlendiğinde hemen doktorundan tıbbi tavsiye almalıdır. Deride döküntü meydana gelirse hekim tarafından fenitoin kesilmelidir. Döküntü daha hafif tipteyse (kızamık ya da kızıl gibi) döküntü tümüyle kaybolduktan sonra tedaviye geri dönülebilir. Tedaviye tekrar başladıktan sonra döküntü yeniden ortaya çıkarsa bir daha fenitoin tedavisi uygulanması kontrendikedir. Yayınlanmış olan literatürler ciltte kızarıklık dahil hipersensivite reaksiyonların riskinde, SJS, TEN, hepatotoksisite ve siyah insanlarda antikonvülzan hipersensitivite sendromunda seyrek olsa bile artış olabileceğini göstermektedir.

Çin ırkından olan hastalarda yapılmış olan çalışmalarda, diğer karbamazepin kullanan hastalarda kalıtım yolu ile alınan HLA B geninin allelik varyantı olan HLA-B* 1502'nin varlığı ve SJS/TEN geliştirme riski arasında güçlü bir bağlantı olduğu bulunmuştur. Fenitoin dahil SJS/TEN ile ilgili ilaç kullanan Asya ırkından olan hastalarda HLA-B* 1502'nin SJS/TEN'in gelişmesi için risk faktörü olduğuna dair sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır. HLA-B* 1502 pozitif olan hastalarda alternatif tedaviler eşit olarak mevcut olmayacağından fenitoin dahil, SJS/TEN ile ilgili ilaç kullanımından kaçınırken gerekli önem gösterilmelidir
Literatür raporları; fenitoin, kraniyal radyasyon ve kortikosteroidlerin aşamalı olarak azaltılması şeklindeki bir kombine uygulamanın eritema mültiforme ve/veya Stevens-Johnson sendromu ve/veya toksik epidermal nekroliz gelişmesiyle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Metabolik etki
Fenitoin hipoglisemi ya da başka metabolik nedenlere bağlı konvülsiyonlarda endike değildir. Gerektiği üzere uygun tanı amaçlı girişimler yapılmalıdır.

Fenitoin ile porfiride alevlenme arasında bir bağlantı kuran izole vaka raporları göz önünde tutulursa, söz konusu hastalıktan şikayetçi hastalara fenitoin uygulanırken dikkat edilmelidir.

Porfiri ile fenitoin kullanımı ilişkilendirilmiş birkaç izole rapora göre, bu hastalığı olan kişilerde bu ilacın kullanımında uyarı yapılmalıdır.

İlacın insülin salınması üzerindeki inhibitör etkisine bağlı hiperglisemi bildirilmiştir. Ayrıca fenitoin diyabetli hastalarda serum glukoz düzeylerini de artırabilir.

Kas-İskelet etki
CYP450 enzim indükleyici olarak gösterilen fenitoin ve diğer antikolvünsanların Vitamin D_3'ün metabolizmasını artırarak indirek olarak kemik mineral metabolizmasını etkilediği düşünülür. Bu, kronik olarak tedavi edilen epileptik hastalarda Vitamin D eksikliği veya güneş ışığına maruz kalmama, raşitizm, osteomalasi, kemik kırılması, osteoporoz, hipokalsemi ve hipofosfatemi riskinin yükselmesine neden olur..

Oral fenitoin formülasyonları kullanan hastalar için bilgi
Fenitoin alan hastalara reçetelenen doz rejimine sıkıca uymanın önemi ve ilacı reçetelendiği gibi oral yolla almalarını engelleyen bütün klinik tabloları (örn. ameliyat) hekimlerine bildirmeleri söylenmelidir.

Hastalar hekimlerine danışmadan önce başka ilaçlar ya da alkollü içecekler almamaları konusunda uyarılmalıdır.
Hastalara deride döküntü meydana gelirse hekimlerine danışmaları söylenmelidir.
Gingiva hiperplazisi ve komplikasyonlarının gelişmesini en aza indirmek için iyi diş bakımının önemi vurgulanmalıdır.

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Serum fenitoin düzeylerini artıran ya da azaltan ya da fenitoinin etkileyebileceği pek çok ilaç vardır. Serum fenitoin konsantrasyonlarının belirlenmesi özellikle olası ilaç etkileşimlerinden şüphelenildiğinde önem taşır. Çok yaygın meydana gelen ilaç etkileşimleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Birçok ilaç, hepatik CYP450 ve 2C19 enzim sistemleri yoluyla ilacın metabolizma hızını azaltarak (örn. dikumarol, disülfiram, omeprazol, tiklopidin) ya da protein bağlayıcı bölgeler için yarışarak (örn. salisilatlar, sülfisoksazol, tolbutamid) ya da her iki işlemin birleşmesiyle (örn. fenilbutazon, sodyum valproat) fenitoin serum düzeylerini artırabilirler (Bkz tablo 1).

Tablo 1 fenitoin serum düzeylerini potansiyel olarak artırabilecek ilaç sınıflarını özetlemektedir.

TABLO 1	
İlaç sınıfları	**Her sınıftaki ilaçlar (örnek)**
Alkol (akut kullanım)	
Analjezik / antienflamatuvar ajanlar	azapropazon fenilbutazon salisilatlar
Anestezikler	halotan
Antibakteriyel ajanlar	kloramfenikol eritromisin izoniazid sulfonamidler
Antikonvülzanlar	felbamat süksinimidler
Antifungal ajanlar	amfoterisin B flukonazol ketokonazol mikonazol itrakonazol
Antineoplastik ajanlar	florourasil
Benzodiazepinler / psikotrop ajanlar	klordiazepoksit diazepam disulfiram metilfenidat trazodon viloksazin

Kalsiyum kanal blokerleri / kardiyovasküler ajanlar	amiodaron dikumarol diltiazem nifedipin tiklopidin
H_2-antagonistleri	simetidin
Hormonlar	östrojenler
Oral hipoglisemik ajanlar	tolbutamid
Proton pompa inhibitörleri	omeprazol
Serotonin geri alım inhibitörleri	fluoksetin fluvoksamin sertralin

2. Fenitoinin serum düzeylerini azaltabilecek ilaçlar

Fenitoinin serum düzeyleri St. John's wort (Hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatlar ile birlikte kullanıldığında azalabilir. Bu, ilaç metabolize edici enzimlerin St. John's wort ile harekete geçmesinden (indüklenmesinden) dolayıdır. Bu nedenle, St. John's wort içeren bitkisel preparatlar fenitoin ile birlikte kullanılmamalıdır. St. John's wort ile tedavi sona erdirildikten sonra indükleme etkisi en 2 hafta devam ettirilebilinir. Eğer hastalar son zamanlarda St. John's wort aldıysa, antikonvülzan düzey kontrol edilmeli ve St. John's wort kesilmelidir. Antikonvülzan düzeyler St. John's wort kesildikten sonra artabilir. Antikonvülzan dozunun ayarlanması gerekebilir.

Tablo 2 Fenitoin plazma düzeylerini potansiyel olarak azaltabilecek ilaç sınıflarını özetlemektedir.

TABLO 2	
İlaç sınıfları	**Her sınıftaki ilaçlar (örnek)**
Alkol (kronik kullanım)	
Antibakteriyel ajanlar	rifampin siprofloksazin
Antikonvülzanlar	vigabatrin
Antiülser ajanlar	sukralfat
Bronkodilatörler	teofilin
Kardiovasküler ajanlar	rezerpin
Hiperglisemik ajanlar	diazoksit

Molindon hidroklorür fenitoinin emilimini bozan kalsiyum iyonları içerir. Emilim sorunlarının önüne geçmek için, kalsiyum içeren antasit preparatları dahil kalsiyum preparatları ile fenitoinin alım zamanları buna göre ayarlanmalıdır.

Nelfinavir ve fenitoinin her ikisi bir arada oral kullanıldığında aralarındaki etkileşim farmakokinetik çalışması, nelfinavirin fenitonin (total) ve serbest fenitoin EAA değerini sırasıyla %29 ve %28 azalttığını göstermektedir. Bu nedenle, fenitoin konsantrasyonu nelfinavir ile birlikte kullanım esnasında, nelfinavir fenitoin plazma konsantrasyonunu azalttığından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 5.2).

3. Fenitoinin serum düzeylerini artırabilen ya da azaltabilen ilaçlardan bazıları şunlardır.

Tablo 3 Fenitoinin serum düzeylerini artırabilen ya da azaltabilen ilaçlar

TABLO 3	
İlaç sınıfları	**Her sınıftaki ilaç (örnek)**
Antibakteriyel ajanlar	siprofloksasin
Antikonvülzanlar	karbamazepin fenobarbital sodyum valproat valproik asit
Antineoplastik ajanlar	
Psikotropik ajanlar	klordiazepoksit diazepam

Bunun gibi, fenitoinin karbamazepin, fenobarbital, valproik asit ve sodyum valproatın serum düzeyleri üzerindeki etkileri önceden tahmin edilememektedir.

4. Gerçek bir ilaç etkileşimi olmasa da, trisiklik antidepresanlar duyarlı hastalarda konvülsiyonları başlatabilir ve fenitoin dozunun ayarlanması gerekebilir.

5. Kandaki düzeyleri ve/veya etkileri fenitoin tarafından değiştirilebilecek ilaçlardan bazıları şunlardır:

Tablo 4 Kandaki düzeyleri ve/veya etkileri fenitoin tarafından değiştirilebilecek ilaçlar

TABLO 4	
İlaç sınıfları	**Her sınıftaki ilaçlar (örnek)**
Antibakteriyel ajanlar	doksisiklin prazikuantel rifampin tetrasiklin
Antikonvülzanlar	lamotrijin
Antifungal ajanlar	azoller
Antineoplastik ajanlar	teniposid
Bronkodilatörler	teofilin
Kalsiyum kanal blokerleri / kardiyovasküler ajanlar	dijitoksin nikardipin nimodipin kinidin verapamil
Kortikosteroidler	
Kumarin antikoagülanlar	varfarin
Siklosporin	
Diüretikler	furosemid
Hormonlar	östrojenler oral kontraseptifler
Hiperglisemik ajanlar	diazoksit
Nöromüsküler blok yapan ajanlar	alkuronyum pankuronyum vekuronyum

Opioid analjezikler	metadon
Oral hipoglisemik ajanlar	klorpropamid glibürid tolbutamid
Psikotropik ajanlar/Antidepresanlar	klozapin paroksetin sertralin
Vitamin D	

Varfarin de etkisi fenitoin tarafından artırılan ilaçlardandır.

Fenitoinin varfarin üzerindeki etkisi değişkendir ve bu iki ilaç aynı anda uygulanacağı zaman protrombin süreleri belirlenmelidir.

Serum düzeylerinin belirlenmesi özellikle olası ilaç etkileşimlerinden şüphelenilmesi durumlarında yardımcı olur.

İlaç-enteral beslenme/beslenme preparatları etkileşimi
Literatürde bildirilen vakalar enteral beslenme preparatları ve/veya benzeri beslenme takviyeleri verilen hastalarda fenitoinin plazma düzeylerinin beklenenden daha düşük olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle fenitoinin enteral beslenme preparatlarıyla birlikte uygulanmaması önerilir.
Bu hastalarda serumdaki fenitoin düzeyinin daha sık izlenmesi gerekebilir.

İlaç-laboratuvar testi etkileşimleri
Fenitoin, muhtemelen periferal metabolizmanın artması sonucunda total ve serbest tiroksinin serum düzeylerinde kısmen azalmaya neden olabilir. Bu değişiklikler klinik olarak hipotirodizme neden olmaz ve sirküle olan TSH düzeylerini etkilemez. İkincisi, fenitoin üzerine hipotriodizm tanısı koyulan hastalarda bu nedenle kullanılabilinir. Fenitoin, hipotriodizmin tanısında kullanılan süpresyon testleri ve alımını engellemez.

Fenitoin serumdaki proteine bağlı iyot (PBİ) düzeylerinin azalmasına neden olabilir. Ayrıca deksametazon ya da metirapon testlerinde değerlerin normalden düşük çıkmasına da yol açabilir. Fenitoin serum glukoz, alkali fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeylerinin yükselmesine, kalsiyum ve folik asit serum düzeylerinin azalmasına neden olabilir. Serum folat konsantrasyonlarının 6 ayda bir ölçülmesi ve gerekli ise folik asit suplemanlarının verilmesi tavsiye edilir. Fenitoin kan kalsiyumu ve kan şekeri metabolizma testlerini etkileyebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların, uygun bir doğum kontrol yöntemi (kontrasepsiyon) uygulama konusunda doktora danışmaları tavsiye edilir.

Gebelik dönemi
Fenitoin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

EPANUTIN gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
Epilepsili kadınlarda antikonvülzan ilaç kullanımı ile bu kadınların çocuklarında doğum defekti insidansının daha yüksek oluşu arasında bir bağlantı olduğunu düşündüren birkaç vaka bildirilmiştir. Fenitoin ve fenobarbital ile ilişkili veriler daha kapsamlıdır, ancak bunlar aynı zamanda en sık reçetelenen antikonvülzan ilaçlardır. Daha az sayıda sistematik ya da anekdotal bildirim, bilinen bütün antikonvülzan ilaçların kullanımıyla bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

İlaç tedavisi uygulanan epilepsili kadınların çocuklarında doğum defekti insidansının daha yüksek olduğunu düşündüren bildirimlerin kesin bir neden sonuç ilişkisini kanıtlayacağı düşünülemez. İnsanda ilaçların teratojenitesine ilişkin yeterli veri elde etmenin entrensek metodolojik sorunları vardır. Genetik faktörler ya da epileptik durumun kendisi doğum defektlerine yol açmada ilaç tedavisinden daha önemli olabilir. Antikonvülzan ilaç kullanan annelerin büyük çoğunluğunun doğurduğu bebekler normaldir. Status epileptikusa bağlı ve ardından hipoksiye neden olma ve yaşamı tehdit etme ihtimalinin yüksek olması sebebiyle ilacın majör konvülsiyonları önlemek için uygulandığı hastalarda antikonvülzan ilaçların kesilmemesi önem taşır. Konvülsiyon şiddeti ve sıklığının ilacın kesilmesinde hasta açısından ciddi bir tehdit yaratmayacağı bireysel vakalarda gebelikten önce ve gebelik sırasında ilacın kesilmesi düşünülebilir; ancak minör konvülsiyonların bile gelişmekte olan embriyo ya da fötus açısından tehlike yaratmayacağı güvenle söylenemez. İlacı yazan hekimin, çocuk sahibi olma potansiyeli olan epilepsili kadınların tedavisinde ya da onlara tavsiyelerde bulunurken bu noktaları değerlendirmesi gerekir.

Fenitoin ve başka antikonvülzan ilaçlar kullanan kadınların çocuklarında yarık dudak/damak ve kalp malformasyonları gibi konjenital malformasyonların insidansında artış bildirilmesine ek olarak, fetal hidantoin sendromu da bildirilmiştir. Bu sendromda fenitoin, barbitürat, alkol ya da trimetadion kullanan annelerin çocuklarında prenatal büyüme geriliği, mikrosefali ve mental gerilik görülür. Ancak, bu özelliklerin tümü birbiriyle ilişkilidir ve sıklıkla başka nedenlere bağlı intrauterin büyüme geriliğiyle bağlantılıdır.

Anneleri gebelik boyunca fenitoin kullanmış olan çocuklarda nöroblastom dahil izole malignite vakaları bildirilmiştir.

Fenitoinin emilimi ya da metabolizmasının değişmesi nedeniyle hastaların büyük bir bölümünde gebelik sırasında konvülsiyon sıklığında artış görülür. Epilepsili gebe bir hastanın tedavisinde gereken doz ayarlamasına yol gösterebilmesi için serum fenitoin düzeylerinin periyodik olarak ölçülmesi özellikle önem taşır. Ancak, muhtemelen doğumdan sonra orijinal doza yeniden dönülmesi gerekecektir.

Fenobarbital ve/veya fenitoin verilen epilepsili annelerin doğurduğu bebeklerde ilk 24 saat içinde yenidoğan pıhtılaşma bozuklukları bildirilmiştir. Vitamin K'nın bu bozukluğu önlediği ya da düzelttiği gösterilmiştir ve doğumdan önce anneye ve doğumdan sonra yenidoğana verilmesi tavsiye edilir.

Laktasyon dönemi
Fenitoinin düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçtiği anlaşıldığından bu ilacı kullanan kadınların bebeklerini emzirmesi tavsiye edilmez. Anne sütündeki fenitoin konsantrasyonu, yaklaşık olarak annenin plazma konsantrasyonunun üçte biri kadardır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi ve sersemlik gibi merkezi sinir sistemi yan etkilerine neden olabileceği için, fenitoin alan hastaların araç ve makine kullanımı gibi yetenek gerektiren işleri yaparken dikkatli olması tavsiye edilmektedir. (bkz. bölüm 4.8)

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmaların toplu analizinde tedavi ile ilişkili olan istenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Aşağıda, görülme sıklığı plaseboya göre daha yüksek olan tüm yan etkiler organ sistemi ve sıklık (çok yaygın(≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından listelenmiştir.

Aşağıda sıralanmış tüm yan etkiler için sıklık bilinmemektedir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Fenitoin uygulanmasıyla zaman zaman bazıları ölümcül olabilen hemopoetik komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlardan bazıları trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz, kemik iliği baskılanması ile beraber ya da tek başına seyreden pansitopeni ve anaplastik anemi. Makrositoz ve megaloblastik anemi meydana geldiğinde, bu durumlar genellikle folik asit tedavisine yanıt verir.
Benign lenf düğümü hiperplazisi, psödolenfoma, lenfoma ve Hodgkin hastalığı dahil lenfadenopati (lokal ve genelize) gelişimi ile fenioin arasındaki ilişkiyi önesüren birkaç rapor bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Sebep ve etki ilişkisi belirlenmemesine rağmen, lenfadenopatinin oluşumu böyle bir durumun lenf bezi patalojisinin diğer tiplerinden ayırt edilmesine gerek olduğunu gösterir. Lenf bezi tutulumu, serum hastalıkları, örneğin ateş, kızarıklık ve karaciğer tutulumu belirti ve işaretleri olduğunda veya olmadığında oluşabilir. Lenfadenopatinin bütün durumları, uzun süre için gözlem takibi ile belirlenir ve bütün denemeler alternatif antiepileptik ilaçların kullanımı ile nöbetlerin kontrolünu sağlamak için yapılmalıdır.

Fenitoin ile tedavi esnasında sık sık kan sayımı yapılmalıdır.

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Anafilaksi benzeri reaksiyon ve anafilaksi, aşırı duyarlılık sendromu, sistemik lupus eritematosus, periarteritis nodosa ve immün globülin anormallikleri, eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar (DRESS), meydana gelebilir. Bir kaç bireysel vaka bildirimi siyah hastalarda deride döküntü ve hepatotoksisite dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansının, halen seyrek olsa da, artmış olabileceğini düşündürmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sinir sistemi bozuklukları
Fenitoin tedavisinde en sık karşılaşılan belirtiler merkezi sinir sistemi ile ilgilidir ve genellikle dozla ilişkilidir. Bunlardan bazıları nistagmus, ataksi, konuşmada güçlük, koordinasyon azalması ve mental konfüzyon, uyuşukluk ve vertigodur (Bkz. Bölüm 4.4).

Tat duyusu bozulması, baş dönmesi, uykusuzluk, geçici sinirlilik, motor seğirmeler, baş ağrısı, paraestezi ve somnolans da gözlemlenmiştir. Ayrıca seyrek de olsa, fenotiazin ve diğer nöroleptik ilaçların neden oldukları kore, distoni, tremor ve asteriksise benzer fenitoine bağlı diskinezi bildirilmiştir. Ciddi fenitoin doz aşımı ile ilişkili nadir geri dönüşümsüz serebral disfonksiyon raporlar mevcutur. Uzun süreli fenitoin tedavisi uygulanan hastalarda baskın duyusal periferik polinöropati gözlemlenmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar
Zatürre ve solunum durması da dahil olmak üzere solunum fonksiyonlarında değişiklikler olabilir.

Gastrointestinal bozukluklar
Bulantı, kusma, kabızlık, toksik hepatit ve karaciğer hasarı (Bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku bozuklukları
Skarlitiniform veya morbiliform döküntüleri de içeren ve bazen ateşin eşlik ettiği dermatolojik belirtiler. En sık morbiliform döküntü (kızamık benzeri) görülür, diğer tip dermatitler daha seyrek görülür. Ölüme yol açabilecek daha ciddi diğer formlardan bazıları büllü, eksfolyatif ya da purpuralı dermatit, lupus eritematosus, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizdir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kas – iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Poliartropati, yüz hatlarında kabalaşma, dudaklarda büyüme, gingiva hiperplazisi, hirsutizm, hipertrikoz, Peyronie hastalığı ve Dupuytren kontraktür seyrek olarak olabilir.

Uzun dönem fenitoin tedavisi gören hastalarda, kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz ve kemikte kırılma bildirilmiştir. Fenitoinin, kemik metabolizması üzerindeki etki mekanizması bilinmemektedir. Hipokalsemi, hipofosfatemi ve Vitamin D metabolitlerinin seviyesinde azalma gibi diğer kemik metabolizma bozuklukları da bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
İnterstisyel nefrit,

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pediyatrik hastalarda letal doz bilinmemektedir. Yetişkinlerde letal dozun 2-5 gram olduğu hesaplanmıştır. İlk semptomlar nistagmus, ataksi ve dizartridir. Diğer belirtiler tremor, hiperrefleksi, uyuklama, sersemlik, letarji, konuşmada güçlük, bulanık görme, kusma ve bulantıdır. Hasta komaya girebilir, solunum depresyonu ve apneyi takiben kan basıncı düşebilir. Ölüm, solunum ve dolaşımın baskılanmasına bağlıdır.
Toksisite meydana getirebilecek, fenitoin serum düzeyleri açısından bireyler arasında belirgin farklılıklar vardır. Lateral bakışta oluşan nistagmus genellikle 20 mcg/mL'de ve ataksi 30 mcg/mL'de, dizartri ve letarji serum konsantrasyonu 40 mcg/mL'nin üstüne çıkınca ortaya çıkar, ancak toksisite bulgusu olmadan 50 mcg/mL'lik bir konsantrasyona kadar çıkıldığı olmuştur.. Serum konsantrasyonu 100 mcg/mL 'nin üstüne çıkacak şekilde terapötik dozun 25 katına çıkılarak tam iyileşme sağlandığı bildirilmiştir.

Tedavi
Bilinen bir antidot olmadığı için tedavi nonspesifiktir. Mideye alınmış ise, önceki 4 saat mide boş olmalıdır. Öğürme refleksi yok ise havayolu desteklenmelidir. Oksijen ve desteklenmiş havalandırma MSS, solunum ve kardiyovasküler depresyon için gereklidir.

Solunum ve dolaşım sistemlerinin yeterliliği dikkatle gözlemlenmeli ve gereken destekleyici önlemler alınmalıdır. Fenitoin tümüyle plazma proteinlerine bağlanmadığı için hemodiyaliz düşünülebilir. Pediyatrik hastalarda ağır entoksikasyon tedavisinde tam kan değişimi uygulanmıştır. Akut doz aşımında alkol gibi başka MSS baskılayıcılarının varlığı olasılığı akılda tutulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hidantoin türevi antiepileptik (Antikonvülzan)
ATC kodu: N03AB02

Fenitoin jeneralize konvulsif bozukluklarda değişik hayvan modellerinde etkindir, parsiyel nöbetlerde oldukça etkindir fakat miyoklonik nöbetlerde kısmen etkisizdir.
Fenitoin epilepsi tedavisinde yararlı olabilen antikonvülzan bir ilaçtır. Primer etki bölgesinin konvülsiyon aktivitesinin yayılmasının inhibe edildiği motor korteks olduğu anlaşılmaktadır. Fenitoin, olasılıkla nöronlardan sodyum çıkışını artırarak, aşırı uyarılma ya da membran sodyum gradyanını azaltabilecek çevresel değişikliklerin neden olduğu hipereksitabiliteye karşı eşiği stabilize etme eğilimindedir. Buna sinapslarda post-tetanik potansiyasyonun azalması da dahildir. Post-tetanik potansiyasyon kaybı korteksteki konvülsiyon odaklarının komşu korteks alanlarını etkilemesini engeller. Fenitoin tonik-klonik (grand mal) konvülsiyonların tonik safhasından sorumlu beyin sapı merkezlerinin maksimal aktivitesini azaltır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Fenitoin, barsakta dahi sınırlı suda çözünebilirliğe sahip zayıf bir asittir. Bileşik; oral uygulanımım ardından yavaş ve bir dereceye kadar değişen absorbsiyona uğrar. Oral absorbsiyon tamamlandıktan sonra, bütün dokulara hızla dağılır.
Tavsiye edilen günde 300 mg'lık dozlarla tedaviye başladıktan en az 7-10 gün sonra kararlı durum terapötik düzeylere ulaşılır. Fenitoin sodyumun doruk serum düzeylerine, uygulamadan 1,5-3 saat sonra ulaşılır.

Dağılım:
Protein bağlama özellikleri normalden farklı olan hastalarda serbest fenitoin düzeyleri değişmiş olabilir. Fenitoin, beyin omurilik sıvısı (BOS), safra, tükürük, meni, gastrointestinal sıvı ve anne sütünde dağılır. BOS, beyin ve tükürükteki fenitoin konsantrasyonu plazmadaki serbest fenitoin düzeyine yaklaşıktır. Fenitoin 0.6 L/kg dağılım hacmine sahiptir ve başlıca albumin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (%90) bağlanır.

Biyotransformasyon:
Fenitoin; karaciğerde oksidatif metabolizma ile biotransformasyona uğrar. Major yol, bütün metabolitlerin %80'ini karşılayan 4-hidroksilasyonu içerir. CYP2C19 fenitoinin metabolizmasında küçük bir etkiye sahipken (net intrinsik klerensin %10'u), CYP2C9 bu süreçte major rol oynar (net intrinsik klesensin %90'ı). CYP2C19'un fenitoin metabolizmasına nispi yardımı fenitoinin daha yüksek konsantrasyonlarında artabilir.

Eliminasyon:

Karaciğerde fenitoin hidroksilasyonunda yer alan sitokrom sistem yüksek serum konsantrasyonlarında doyurulduğundan, fenitoinin küçük doz artışları terapötik aralığın içinde ya da üst sınırının üzerindeyse, yarılanma süresini arttırabilir ve serum düzeylerinde belirgin artışlara neden olabilir. Dozun %10 ya da daha fazla artması sonucunda ortaya çıkan entoksikasyon ile kararlı durum düzeyi orantısız olarak artabilir. Fenitoin klerensinin fenilbutazon ve sülfafenazol gibi CYP2C9 inhibitörleri tarafından etkilendiği gösterilmiştir. Fenitoin klerensindeki değişiklik, tiklopidin gibi CYP2C19 inhibitörleri uygulanmış hastalarda da tespit edilmiştir.

İnsanda fenitoinin plazma yarılanma süresi 7 ile 42 saat arasında olup, ortalama 22 saattir. İlaçların çoğu safra ile inaktif metabolitleri halinde atılır ve daha sonra bağırsak kanalından geri reabsorbe edilerek kısmen glomerüler filtrasyon ama daha önemli olarak tübüler sekresyon vasıtasıyla idrarla elimine edilir. Fenitoinin %5'inden daha az miktar ana bileşik olarak atılır.

Kararlı bir dozda tutulan çoğu hastada serumda sabit fenitoin düzeyleri sağlanır. Eşdeğer dozlar uygulanan hastalar arasında fenitoin serum düzeyleri arasında büyük farklılıklar olabilir. Serum düzeyleri alışılandan düşük olan hastalar tedaviye uyum sağlamıyor ya da fenitoini çok yüksek oranda metabolize ediyor olabilir. Karaciğer hastalığı, konjenital enzim eksikliği ya da fenitoinin metabolize edilmesine engel olan ilaçlarla etkileşim sonucunda olağan dışı yüksek düzeyler görülür. Dozun standart olmasına karşın fenitoin serum düzeylerinde büyük değişkenlik olan hastalarda güç bir klinik sorunla karşılaşılır. Bu hastalarda serum düzeyinin belirlenmesi özellikle yararlı olabilir. Bunların belirlenmesi gerekli olduğundan, tedaviye başladıktan, doz değiştirildikten, rejime başka bir ilaç eklendikten ya da çıkarıldıktan en az 7-10 gün sonra yapılmalıdır, böylece kararlı durum sağlanmış olacaktır. Hastanın programlı bir sonraki dozundan hemen önce alınan taban düzeyleri, klinik olarak etkili serum düzeyi aralığına ilişkin bilgi sağlar ve hastanın tedaviye uygumunu doğrular. Beklenen doruk konsantrasyon zamanında alınan doruk ilaç düzeyleri bireyin dozla ilişkili yan etkilerin ortaya çıkması eşiğini gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Farmakokinetik ilişkiler
Nelfinavir tabletler (günde iki kez 1250 mg) ile fenitoin kapsülün (günde 300 mg) birlikte kullanımı nelfinavirin plazma konsantrasyonunu değiştirmedi. Bununla birlikte, nelfinavirin birlikte kullanımı fenitoin (total) ve serbest fenitoin EAA değerini sırasıyla %29 ve %28 azalttı.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Uygulanmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (hidrus)
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit
Jelatin
Eritrosin

Kinolin sarısı

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Aclar/ aluminyum folyo blister ambalajlarda 100 adet kapsül

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

181/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 17.02.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ