Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/140/epanutin-parenteral-ready-mixed-250-mg-5-ampul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N03AB02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPANUTIN 250 mg / 5mL ready mixed parenteral

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 5 ml'lik ampul,
Etkin madde:

Fenitoin sodyum	250 mg

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol	2070 mg
Sodyum hidroksit	2 mg
Etanol % 96	440.40 mg
Enjeksiyonluk su	5.00 ml'ye tamamlamaya yetecek kadar

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Cam ampul.
Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Fenitoin tonik-klonik (grand mal) tipinde status epileptikusun kontrol altına alınmasında ve beyin cerrahisi ve/veya ağır kafa travması sırasında ya da sonrasında konvülsiyonların önlenmesi ve tedavisinde endikedir. Ayrıca kardiyak aritmilerde, dijital entoksikasyon ve miyokard enfarktüsü sonrası olayların tedavisinde de kullanılmıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Solüsyon ve ambalaj izin verdiği ölçüde, parenteral ilaç ürünleri uygulanmadan önce partiküllü madde olup olmadığı ve renginin bozulup bozulmadığı gözle kontrol edilmelidir. Hem seyreltilmemiş formu hem de infüzyon karışımı bulanık ve çökeltili olmadığı sürece kullanılabilir. Seyreltilen infüzyon karışımı (fenitoin ile normal serum fizyolojik) buzdolabına konmamalıdır. Seyreltilmemiş parenteral fenitoin buzdolabına konur ya da dondurulursa bir çökelti meydana gelebilir; solüsyon oda sıcaklığında tutulduktan sonra bu çökelti dağılmalıdır bu durumda ürün kullanıma hala uygundur. Sadece berrak çözelti kullanılmalıdır. Soluk sarı bir renk meydana gelebilir; ancak bunun solüsyonun etki gücü üzerinde bir etkisi yoktur.

Bu ilacın tam terapötik etki ile minimal toksik dozları arasında göreceli olarak dar bir aralık vardır. Optimal doz ayarlaması yapmak için fenitoin serum düzeyinin belirlenmesi gerekebilir. Toksisitenin klinik belirtileri olmadan optimum kontrol daha sıklıkla 10-20 mg/L (40- 80 mikromol/L) serum düzeylerinde oluşur.

Fenitoin enjeksiyonluk solüsyon, fenitoinin sodyum tuzu ile formüle edilmiştir. Serbest asit formuyla ilaç içeriğinde sodyum tuzundakine göre yaklaşık %8'lik bir artış olduğundan, serbest asit ile formüle edilmiş bir üründen sodyum tuzuyla formüle edilmiş bir ürüne geçilirken (ya da tam tersi) doz ayarlaması ve serum düzeyinin izlenmesi gerekebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Parenteral fenitoin yavaş intravenöz (IV) bolus olarak ya da IV infüzyon ile uygulanabilir. Her enjeksiyon veya infüzyondan önce ve sonra solüsyonun alkali olmasından kaynaklanan lokal venöz irritasyonu önlemek için, aynı iğne ya da kateter ile steril serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmalıdır.

Parenteral Uygulama:
Parenteral fenitoin bolus halinde, hızı erişkinlerde dakikada 50 mg'ı geçmeyecek şekilde yavaş, geniş lumenli bir iğne ya da intravenöz katater ile büyük bir vene enjekte edilmelidir.

İnfüzyon Uygulama:
İnfüzyon uygulaması için parenteral fenitoin 50-100 mL normal serum fizyolojik içinde seyreltilmeli, solüsyondaki nihai fenitoin konsantrasyonu 10 mg/mL'yi aşmamalıdır. Karışım hazırlanır hazırlanmaz uygulamaya başlanmalı ve bir saat içinde tamamlanmalıdır (infüzyon karışımı buzdolabına konmamalıdır). İntravenöz hat içi filtre (0-22-0.50 mikron) kullanılmalıdır.
Doz yetişkinlerde intravenöz olarak dakikada 50 mg'ı ve yenidoğanlarda ve çocuklarda dakikada 1-3 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu ilacın tam terapötik etkisi ile minimal toksik dozları arasında göreceli olarak dar bir aralık bulunur (Bkz Bölüm 4.4)

Elektrokardiyogram ve kan basıncının sürekli izlenmesi şarttır. Kardiyak resüsitatif ekipman mevcut olmalıdır. Hasta, solunum depresyonu belirtileri açısından gözlenmelidir Hasta solunum depresyonu belirtileri açısından gözlem altında tutulmalıdır. İntravenöz Epanutin uygulaması nöbetleri sonlandırmazsa, genel anestezi dahil diğer önlemlerin kullanımı düşünülmelidir.

Status Epileptikus:
Sürekli nöbet aktivitesi olan bir hastanın, seri epilepsi gibi daha yaygın olarak hızla tekrarlanan nöbetlere kıyasla Epanutin uygulamasından önce, etkinin hızlı başlangıcından dolayı intravenöz diazepam veya kısa etkili bir barbiturat enjeksiyonu önerilmektedir.

Sürekli nöbet görülen hastalarda ve seri epilepsinin başlangıçtaki kontrolünde diazepam kullanımından sonra yetişkinlerde hızı dakikada 50 mg'ı geçmemek üzere (bu 70 kg'lık bir hastada yaklaşık 20 dakika sürecektir) 10-15 mg/kg'lık bir yükleme dozu intravenöz yolla yavaş verilir. Yükleme dozunu her 6-8 saatte bir, oral ya da intravenöz yolla verilen 100 mg'lık idame dozu izlemelidir.

Yenidoğanlar ve çocuklarda fenitoinin emilimi oral uygulamadan sonra güvenilmez olabilir. İntravenöz uygulanan 15-20 mg/kg'lık yükleme dozu çoğu durumda, genellikle kabul edilen terapötik aralıkta (10-20 mcg/mL) serum konsantrasyonları sağlar.

İlaç hızı dakikada 1-3 mg/kg'ı geçmemek üzere yavaşca intravenöz yolla enjekte edilmelidir.

Status epileptikus tedavisinde fenitoin kullanırken ve daha sonra idame dozunun ayarlanması için serumda fenitoin düzeylerinin belirlenmesi önerilir. Genellikle klinik etkin düzey 10- 20 mg/L olsa bile tonik-klonik nöbetlerin bazı halleri fenitoinin daha düşük dozları ile kontrol edilebilir.

Serum düzeylerinin sağlanması 24 saati bulabileceğinden, status epileptikus tedavisinde intramüsküler uygulama kullanılmamalıdır (Bkz Bölüm 4.4).

Kardiyak aritmi:
Vücut ağırlığına göre kg başına 3.5-5 mg, gerekirse bir kez tekrarlanır. Çözelti yavaşça, intravenöz olarak ve dakikada 1 ml'i (50 mg) geçmemesi gereken düzenli bir hızda enjekte edilmelidir.

Diğer klinik koşullar:
İntravenöz uygulama tercih edilmektedir. Dozaj ve doz aralığı, zaruri olarak, hastaların bireysel ihtiyacına göre belirlenecektir. Önceki antiepileptik tedavi, nöbet kontrolü, yaş ve genel medikal koşullar gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Her ne kadar Epanutin intramüsküler olarak verildiğinde absorpsiyonu yavaş olsa da, bazı durumlarda kullanımı uygun olabilir.

Önceden oral yoldan stabilize edilmiş bir hasta için kısa süreli intramüsküler uygulama gerektiğinde, terapötik serum seviyelerini korumak için dengeleyici doz ayarlamaları önemlidir. Bu seviyeleri korumak için oral dozdan %50 daha fazla bir intramüsküler doz gerekmektedir. Oral uygulamaya dönüldüğünde, intramüsküler doku bölgelerinden sürekli salımdan dolayı aşırı serum seviyelerini önlemek için intramüsküler olarak Epanutin alan hastalardaki aynı zaman zarfında, doz orijinal oral dozun %50'si kadar azaltılmalıdır.

Beyin Cerrahisi:
Önceden ilaç kullanmamış bir hastada, profilaktik doz olarak ameliyat sırasında ve ameliyattan sonra devam etmek üzere yaklaşık 4 saatte bir intramüsküler 100-200 mg (2-4 ml) ve ameliyat sonrasında 48- 72 saat devam ettirilmelidir. Doz daha sonra 300 mg'lık bir idame dozuna azaltılmalı ve tahmini serum seviyelerine göre ayarlanmalıdır.

Hastanın bir haftadan daha uzun süre IM fenitoin kullanması gerekirse, gastrik entübasyonu gibi alternatif yollar aranmalıdır. Bir haftadan kısa süreler için IM uygulamadan oral uygulamaya geri dönen hastaya, IM fenitoin verilen süre kadar bir süre orijinal oral dozun yarısı verilmelidir. Serum seviyeleri ölçümü, uygun doz ayarlamaları için önemlidir.

Uygulama şekli:
Parenteral fenitoin yavaş intravenöz (IV) bolus olarak ya da intravenöz (IV) infüzyon ile uygulanabilir. Kas içine de (IM) uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Yeterli veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikim ve toksisiteyi önlemek için daha düşük idame dozu gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:
Yenidoğanlarda;
Yenidoğanlar ve çocuklarda fenitoinin emilimi oral uygulamadan sonra güvenilmez olabilir. İntravenöz uygulanan 15-20 mg/kg'lık yükleme dozu çoğu durumda, genellikle kabul edilen terapötik aralıkta (10-20 mcg/mL) serum konsantrasyonları sağlar. İlaç hızı dakikada 1-3 mg/kg'ı geçmemek üzere yavaşca intravenöz yolla enjekte edilmelidir.
Bebek ve çocuklarda;
Doz erişkinlerde olduğu gibidir, bununla birlikte çocukların fenitoini erişkinlerden daha hızlı metabolize etme eğilimde olduğu gösterilmiştir. Dozaj rejimleri belirlenirken bazı durumlarda kısmen fayda olduğundan serum seviyelerinin izlenmesi akılda tutulmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Doz erişkinlerde olduğu gibidir. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda komplikasyonlar daha kolay oluşabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Fenitoin, EPANUTIN içindeki diğer bileşenlere ya da diğer hidantoinlere aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Preparatın pH'sının yüksek oluşu sebebi ile arter içine kullanımdan kaçınılmalıdır.
Ventriküler otomatisite üzerindeki etkisi nedeniyle fenitoin sinüs bradikardisi, sino-atriyal blok, ikinci ve üçüncü derece A-V blok ve Adams-Stokes sendromu olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Bu ilaç ile tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

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

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

Bu ilacın intravenöz kullanımı ile en çok bilinen toksisite belirtileri kardiyovasküler kollaps ve merkezi sinir sistemi depresyonudur. İlaç hızlıca intravenöz yoldan kullanıldığında hipotansiyon oluşur. Kullanımın hızı çok önemlidir ve erişkinlerde dakikada 50 mg'ı ve yenidoğan ile çocuklarda dakikada 1-3 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu oranlarda toksisite azaltılmış olur.

Hipotansiyon genellikle ilaç intravenöz yolla uygulandığında ortaya çıkar.

Fenitoin hipotansiyonlu ve ağır miyokard yetersizliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Çoğunlukla kullanılan dozlar ve uygulama yöntemleriyle terapötik aralıkta serum fenitoin düzeyleri kolayca sağlanamayacağından, intramüsküler yol status epileptikus tedavisinde tavsiye edilmez. Status epileptikus tedavisi için, fenitoin intramusküler olarak kullanıldığında absorpsiyonunda gecikme olduğundan intravenöz yol tercih edilir.

Epilepsili hastalarda fenitoinin 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 bölümünün ilacı yavaş metabolize ettiği gösterilmiştir. Yavaş metabolizma enzim etkinliğinin sınırlı oluşuna ve indüksiyon eksikliğine bağlı olabilir ve genetik faktörlerle belirlendiği (polimorfizm) 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 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

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

Bu tıbbi ürün, 5ml'lik her ampülde, doz başına 8.8ml biraya veya 3.7ml şaraba eşdeğer olan %8.8, yani 440.4 mg düzeyine kadar etanol (alkol) içermektedir.
Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.
Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.
Bu tıbbi ürün propilen glikol içerir, bu da alkol benzeri semptomlara neden olabilir.
Bu tıbbi ürün her 5ml'lik ampül başına 1.1mmol'e kadar sodyum (24.6mg) içermektedir. Sodyum kontrollü bir beslenme programı uyguladığınızda, bu içerik göz önünde bulundurulmalıdır.

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 karaciğerin de dahil olduğu diğer multiorgan patolojileri ile karakterize edilir. 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.

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

hastalardır. Bu sendrom önceden duyarlılığı olan bireylerde daha ağırdır. Hastaya AHS teşhisi konuşmuş ise, fenitoin kesilmeli ve uygun destekleyici yaklaşımlar uygulanmalıdır.

Kardiyovasküler etki
Atriyal ve ventriküler depresyon ve ventriküler fibrilasyonla birlikte şiddetli kardiyotoksik reaksiyonlar ve ölümler bildirilmiştir. Ağır komplikasyonlar en sık yaşlılarda ya da ciddi hastalık tablosundakilerde görülür.

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 başlıca karaciğerde olur. Karaciğer işlevi bozulmuş hastalar, yaşlı hastalar ya da ciddi hastalık tablosundakilerde erken toksisite belirtileri ortaya çıkabilir.

Toksik hepatit, karaciğer hasarı ve aşırı duyarlılık sendromu bildirilmiştir ve ender olarak ölüme neden olabilir. Fenitoin ile, seyrek de olsa akut karaciğer yetmezliği vakaları da dahil, 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 seyir hızla iyileşmeden ölüme kadar uzanır. Akut hepatotoksisiteli bu hastalarda fenitoin derhal kesilmeli ve bir daha kullanılmamalıdır.

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

Enjeksiyon yerine etki
IV fenitoinin damar dışında çıkmasıyla ya da çıkış olmadan, enjeksiyon bölgesinde yumuşak doku iritasyonu ve inflamasyonu meydana gelmiştir. Yumuşak doku iritasyonu hafif duyarlılıktan yaygın nekroza, deride ölü dokunun atılmasına kadar uzanabilir, seyrek olarak amputasyona kadar gidebilir. Subkutan ya da perivasküler enjeksiyon gibi uygun olmayan uygulamalardan kaçınılmalıdır.

İntegumental etki
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
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.

Hasta bilgisi
Hastalar hekimlerine danışmadan önce başka ilaçlar ya da alkollü içecekler almamaları konusunda uyarılmalıdır. Hastalara deride döküntü meydana gelirse hekimlerine danışmaları söylenmelidir.

Laboratuvar Testleri
Optimal doz ayarlaması yapabilmek için fenitoinin serum düzeylerinin belirlenmesi gerekebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç Etkileşimleri
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 / antienflamatuar ajanlar	azapropazon fenilbutazon salisilatlar
Anestezikler	halotan
Antibakteriyel ajanlar	kloramfenikol eritromisin izoniazid sulfonamidler
Antikonvülzanlar	felbamat süksinimidler
Antifungal ajanlar	amfoterisin B flukonazol ketokonazol mikonazol itrakonazol
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 ve kalsiyum preparatlarının 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 Farmakokinetik özellikler)

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.

Kronik alkol kullanımı fenitoinin serum düzeylerini düşürürken akut alkol alımı ise artırabilmektedir.

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	
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 belirlenmesinin özellikle olası ilaç etkileşimlerinden şüphelenilmesi durumlarında yardımı 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 metabolizma artmasının 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 tesleri 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 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

Hastalar, ilacın araba ve makina kullanma yetenekleri üzerine etkisi olmadığı bilinene kadar bu tür aktivitelerde bulunmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Eldeki verilerden sıklık oranları hakkında bilgi yoktur. Bu ilacın intravenöz kullanımıyla bağlantılı en önemli toksisite belirtileri kardiyovasküler kollaps ve/veya merkez sinir sistemi depresyonudur. İlaç intravenöz yolla hızla uygulandığında hipotansiyon meydana gelir. Uygulama hızı çok önemlidir, erişkinlerde dakikada 50 mg'yi ve yenidoğanlarda dakikada 1-3 mg/kg'ı geçmemelidir. Bu hızla toksisite minimum düzeyde olacaktır.

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 pansitopenidir. Makrositoz ve megaloblastik anemi meydana geldiğinde, bu durumlar genellikle folik asit tedavisine yanıt verir.
Benign lenf düğümü hiperplazisi, psödolenfoma, lenfoma ve Hodgkin hastalığı lenfadenopati 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 gibi 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 kontrolünü sağlamak için yapılmalıdır.

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Aşırı duyarlılık sendromu (artraljiler, eozinofili, ateş, karaciğer işlev bozukluğu, lenfadenopati ya da döküntü gibi semptomlar içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir), sistemik lupus eritematosus, periarteritis nodosa ve immün globülin anormallikleri 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).

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. Tonik nöbetler de bildirilmiştir.

Kardiyovasküler bozuklukları
Atriyal ve ventriküler ileti depresyonu ve ventriküler fibrilasyon ile ciddi kardiyotoksik reaksiyonlar ve ölümler bildirilmiştir. Ağır komplikasyonlar en sık yaşlı ya da ciddi hastalık tablosunda olanlarda görülür. Hipotansiyon görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.4).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar:
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 bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları
Yüz hatlarında kabalaşma, dudaklarda büyüme, gingiva hiperplazis, hipertrikoz ve Peyronie hastalığı ve nadiren Dupuytren kontraktürü görülebilir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
İntravenöz fenitoinin damar dışına çıkmasıyla ya da çıkış olmadan lokal iritasyon, inflamasyon, duyarlılık, nekroz ve deride dökülme bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Subkutan ya da perivasküler enjeksiyon uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Tüm Vücut
Anafilaksi benzeri reaksiyon ve anafilaksi

Özel Duyular
Tat duyusu bozulması

Diğer: Poliartropati, interstisyel nefrit, zatürre

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, 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 bildirilmiştir. 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. 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, parsiyal 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 suda çözünebilirliği sınırlı olan zayıf bir asittir. Bileşik; oral kullanımın ardından yavaş ve kısmen değişen absorbsiyona uğrar. Oral absorbsiyon tamamlandıktan sonra, bütün dokulara hızla dağılır. Hastalarda oral uygulamadan intramüsküler (IM) uygulamaya geçerken serum düzeylerinde düşüş meydana gelebilir. Bunun nedeni fenitoinin suda iyi çözünmemesi sonucunda, oral uygulamayla karşılaştırıldığında emilimin daha yavaş olmasıdır. Hızlı terapötik serum düzeyleri sağlamak için intravenöz uygulama tercih edilir. İntramüsküler uygulamanın gerekebileceği durumlarda (ameliyat sonrasında, komadaki hastalarda) serum düzeyini terapötik aralık içinde tutabilmek için yeterli doz intramüsküler olarak uygulanmalıdır. İM kullanımın ardından oral kullanıma geçildiğinde, sürmekte olan yavaş İM emilimi kompanse ederek toksik semptomlardan kaçınmak için oral doz ayarlanmalıdır. Kaslardaki depolardan emilime bağlı ilaç birikimini önlemek için oral fenitoine geçildiği ilk haftada oral dozun orijinal dozun yarısına (İM dozun üçte biri) düşürülmesi tavsiye edilir.

Dağılım:
Karaciğer mikrozomal enzim sistemi tarafından inaktive edilmesi başka ilaçlarla değişime duyarlıdır. Fenitoin emildikten sonra vücutta serbestçe dağılır ve hızla maksimum dağılım hacmine erişir.
Protein bağlama özellikleri normalden farklı olan hastalarda serbest fenitoin düzeyleri değişmiş olabilir.

Serumda fenitoin proteinlere hızla ve geri dönüşlü olarak bağlanır. Fenitoinin dağılım hacmi 0.6 L/kg'dır ve plazmadaki fenitoinin yaklaşık %90'ı albümine bağlanır; bu oran yenidoğanlarda, hipoalbüminemili hastalarda ve üremili hastalarda daha düşüktür. İntravenöz uygulamadan sonra fenitoin hızla dokulara yayılır. Serbest fenitoin bütün trans-selüler sıvılara dağılır. BOS, safra, tükürük, meni, gastrointestinal sıvı ve anne sütündeki fenitoin konsantrasyonu kandaki serbest fenitoin düzeyiyle aynıdır.

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 entoksikayon 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. Yarılanma süresi fenitoin dozunun artmasıyla artar, bu durum fenitoin metabolizmasının doyurulabilir olması sonucunda oluşan bir fenomendir. Fenitoinin yarılanma süresini etkileyen başka bir faktör de birlikte kullanılan ilaçlardır. 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.
Fenitoinin %5'inden azı değişmeden idrarla atılır, sadece çok az bir miktarı değişmeden dışkıyla atılır. Geri kalanı primer olarak karaciğerde hidroksilasyon ile metabolize edilir. Metabolizma nispeten yavaştır ve karaciğer kan akımındaki değişikliklerden önemli ölçüde etkilenmez. Başlıca metaboliti olan parahidroksifenil türevi aktif değildir. Tek doz ilaç uygulanmasıyla ilacın %60-70'i parahidroksifenile dönüşürken; kronik uygulamada bu miktar azalır. Diğer metabolitleri dihidroksi katekol ve 3-metoksi türevi ve dihidrodioldür. Bu metabolitler safrayla atılır, bağırsakta geri emilir ve idrarla atılır. Fenitoini metabolize eden enzim sistemi ilacın terapötik aralıktaki konsantrasyonlarıyla doygunluğa ulaşır; bu nedenle eliminasyon yarılanma süresi doza bağımlıdır ve beklenmeyen toksisite meydana gelebilir.
Serum düzeyleri 10 ve 20 mcg/ml arasındayken toksisitenin klinik belirtileri olmadan optimum kontrol sağlanabilir.

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

Propilen glikol
Etanol % 96
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su
Nitrojen

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış ambalajlarda 30 ay.
Açıldıktan sonra hemen kullanılmalı ve kullanılmayan kısım atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ºC'nin altında oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz Tip I cam 10 adet ampul.

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

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

8. RUHSAT NUMARASI

101/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.1997
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ