

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPDANTOİN® 100 mg Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir tablet 100 mg fenitoin sodyum (difenilhidantoin sodyum) içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz veya beyaza yakın renkte, hafif bombeli, bir yüzünde kırma çizgisi, diğer yüzü düz olan tablet.

### 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 trigeminal nevrалji 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 tablet, 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 tabletin 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.

Trigeminal nevraljide yetişkin dozu: Klinik olarak etkili doz klinik çalışmalarda belirlenmemiştir. Yetişkinlerde 300-500 mg bölünmüş dozlar literatürlerde raporlanmıştır. Doz, klinik cevaba göre ayarlanmalıdır. Serum fenitoin seviyesinin belirlenmesi önerilmektedir. Toplam fenitoin seviyesi 20 mcg/ml'yi geçmemelidir.

### 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:

Yaşlı hastalarda fenitoin klirensi kısmen azalmıştır ve daha düşük veya az sıklıklarda dozlama gerekebilir (Bkz. Bölüm 5.2).

EPDANTOİN®'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, EPDANTOİN® içindeki diğer bileşenlere ya da diğer hidantoinlere aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

EPDANTOİN® ile delavirdinin birlikte kullanımı, delavirdine virolojik cevap alınamama potansiyeli veya diğer nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörlerine olası rezistans durumlarından dolayı kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Genel

Fenitoin absans (petit mal) konvülsiyonlarında etkili değildir. Tonik-klonik (grand mal) ve absans (petit mal) nöbetleri bir arada bulunuyorsa kombine ilaç tedavisi gerekir.

EPDANTOİN® hipoglisemi veya diğer metabolik kaynaklı nöbetlerde kullanım için uygun değildir.

Epilepsili hastalarda fenitoin status epileptikus oluşumunu da içeren nöbet sıklıklarını hızlandırabileceğinden aniden kesilmemelidir. Hekim dozun azaltılmasını, ilacın kesilmesini ya da yerine alternatif antiepileptik 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.

Serbest fenitoinin artmış fraksiyonu nedeniyle renal veya hepatik hastalığı olan ya da hipoalbuminemi görülen hastalarda; total fenitoin plazma konsantrasyonu yorumlaması dikkatle yapılmalıdır. Hiperbilirubinemi olan hastalarda fenitoinin serbest konsantrasyonu yükselmiş olabilir. Bu hasta popülasyonlarında serbest fenitoin konsantrasyonu daha faydalı olabilir.

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).

Fenitoin absans ve miyoklonik nöbetlere zemin hazırlayabilir ya da bu nöbetleri kötüleştirebilir.

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, mevcut veriler intihar düşünce ve davranışlarında artış ile ilgili riski dışlamamaktadır. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Hipersensitivite Sendrom HSS/ Eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve Sistemik Semptomlar (HSS/DRESS)

Hipersensitivite sendromu (HSS) veya eozinofil ile birlikte ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar (DRESS) fenitoinin de dahil olduğu antikonvülzan ilaç alan bazı hastalarda bildirilmiştir. Bu olayların bazıları ölümcül veya hayatı tehdit edici boyutta olmuştur.

HSS/DRESS genellikle ateş, deride kızarıklık, lenfadenopati ile ortaya çıkar. Fakat belirtileri sadece bunlarla sınırlı değildir. Hepatit, nefrit, hematolojik anormallikler, miyokardit, miyozit veya pnömoni gibi diğer organ sistemi tutulumu ile birlikte görülür. Başlangıç semptomları akut viral enfeksiyonu çağırır. Diğer yaygın belirtileri artralji, sarılık, hepatomegali, lökositoz ve eozinofildir. Mekanizma bilinmemektedir. İlk ilaç maruziyeti ile belirtiler arasında geçen zaman genellikle 2-4 haftadır fakat antikonvülzan alan bireylerde 3 veya daha fazla ay sonra rapor edilmiştir. Bu bulgu ve belirtiler ortaya çıkarsa hasta hemen değerlendirilmelidir. Bulgu ve belirtiler için alternatif bir neden belirlenemez ise fenitoin hemen bırakılmalıdır.

Siyahi hastalar, daha önceden bu sendromu yaşamış (fenitoin veya diğer başka bir antikonvülzan ilaç ile) hastalar, ailesinde bu sendrom öyküsü olan hastalar ve bağıışıklık sistemi baskılanmış olan hastalar HSS/DRESS gelişimi konusunda risk altındadırlar.

Ciddi deri reaksiyonları

Fenitoin kullanımı ile Stevens-Johnson Sendrom (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi hayatı tehdit edici deri reaksiyonları bildirilmiştir. Ciddi deri reaksiyonları uyarı olmadığı halde oluşabiliyor olsa bile, hastalar HSS/DRESS belirti ve bulgularına (Bkz. Bölüm 4.4-HSS/DRESS) ve döküntü oluşma ihtimaline karşı uyarılmalı ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Hastalar herhangi bir bulgu ve belirti ile karşılaştıklarında doktorlarından hemen yardım almalıdırlar. SJS ve TEN'in en yüksek görülme riski tedavinin ilk haftasıdır.

SJS ve TEN bulgu ve belirtileri (örn. su dolu kabarcık veya mukozal lezyon ile seyreden ilerleyen deri döküntüsü) varsa EPDANTOİN® bırakılmalıdır. SJS ve TEN kontrolünde en iyi sonuçlar erken teşhis ve şüpheli ilacın hemen bırakılması ile elde edilmiştir. İlacı erken bırakma, daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir. Eğer hastada EPDANTOİN® kullanımı ile SJS ve TEN geliştirse bu hastalarda hiçbir zaman tekrar EPDANTOİN®'e başlanmamalıdır.

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. Fenitoin ile görülebilen ciddi deri reaksiyonları ve diğer hipersensitivite reaksiyonları riski siyahi hastalarda daha yüksek olabilir.

Çin ırkından olan hastalarda yapılmış olan çalışmalarda, diğer karbamazepin kullanan hastalarda kalıtım yolu ile alınan HLAB 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. Bu hastalarda HLA-B\* 1502 pozitif olduğu biliniyorsa, fenitoinin kullanımını faydalarının, risklerini aştığı durumlarda düşünülmemelidir.

Kafkas ve Japon popülasyonunda HLA-B \* 1502 aleli sıklığı son derece düşüktür ve bu nedenle risk konusunda sonuca varmak mümkün değildir. Diğer etnik kökenlerde de risk ilişkisi ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir.

#### Karaciğer hasarı

Fenitoinin biyotransformasyonu öncelikle karaciğerde olur.

Toksik hepatit ve karaciğer hasarı bildirilmiştir ve ender olarak ölüme neden olabilir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda birikim ve toksisiteyi önlemek için daha düşük dozlama gerekebilir.

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.

Fenitoin ile seyrek de olsa akut karaciğer yetmezliği vakaları da dahil akut hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar HSS/DRESS (Bkz Bölüm 4.4) ile ilişkilendirilmiş olup, genellikle tedavinin ilk 2 ayı içinde ortaya çıkar. Karaciğer işlevi bozulmuş hastalar, yaşlı hastalar ya da ciddi hastalık tablosundakilerde erken toksisite belirtileri ortaya çıkabilir.

Akut fenitoin hepatotoksisitesinin klinik seyri hızla iyileşmeden ölüme kadar uzanır. Akut hepatotoksisiteli bu hastalarda fenitoin derhal kesilmeli ve bir daha kullanılmamalıdır.

Siyahi hastalarda hepatotoksisite ve diğer hipersensitivite reaksiyonlarının görülme riski daha yüksek olabilir.

#### Merkezi Sinir Sistemine etkisi

Serum fenitoin düzeyleri optimal aralığın üstünde kalırsa "delirium", "psikoz", "serebral atrofi" ya da "ensefalopati" olarak adlandırılan konfüzyon tabloları ya da ender olarak geri

dönüştürsüz 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 kullanımı ile ilişkili, hematopoietik komplikasyonlar nadiren bildirilmiştir; bunların bazıları ölümcüldür. Trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz, kemik iliği baskılanmış olsun olmasın pansitopeni dahildir.

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.

#### Metabolik etki

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 sistemi etkisi

CYP450 enzim indükleyici olarak gösterilen fenitoin ve diğer antikonvülzanların Vitamin D<sub>3</sub>'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.

#### Endokrin bozukluklar

Fenitoin kullanımı ile ilişkili sekonder hiperparatiroidizm bildirilmiştir.

Oral fenitoin formülasyonları kullanan hastalar için bilgi

Fenitoin, kan serumu folik asit seviyelerinin düşmesine neden olabilir. Kan serum folat konsantrasyonlarının her 6 ayda en az bir kez kontrol edilmesi ve gerekiyorsa folik asit takviyeleri verilmesi önerilir.

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.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### **İlaç Etkileşimleri**

Fenitoin serum plazma proteinlerine kapsamlı şekilde bağlanır ve kompetitif yer değiştirmeye yatkındır. Fenitoin hepatik kromozom (CYP) P450 enzimleri olan CYP2C9 ve CYP2C19 ile metabolize edilir ve doymalı metabolizmaya maruz kaldığı için özellikle inhibitör ilaç etkileşimlerine duyarlıdır. Metabolizmanın inhibisyonu dolaşan fenitoin konsantrasyonunda belirgin bir artışa yol açabilir ve ilaç toksisitesi riskini artırır.

Fenitoin, hepatik ilaç metabolizasyonundaki enzimlerin güçlü bir uyarıcısıdır ve bu enzimlerle metabolize edilen ilaçların seviyelerini düşürebilir.

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. Fenitoin serum düzeylerini arttırabilecek ilaçlar**

**Tablo 1.** Fenitoin serum düzeylerini potansiyel olarak arttırabilecek ilaç sınıflarını özetlemektedir.

<b>TABLO 1</b>	
<b>İlaç sınıfları</b>	<b>Her sınıftaki ilaçlar (örnek)</b>
Alkol (akut kullanım)	
Analjezik/antiinflamatuvar ajanlar	azapropazon fenilbutazon salisilatlar
Anestezikler	halotan
Antibakteriyel ajanlar	kloramfenikol

	eritromisin izoniazid sülfadiazin sülfametizol sülfametoksazol-trimetoprim sülfafenazol sülfisoksazol sülfonamidler
Antikonvülzanlar	felbamat okskarbazepinsodyum valproat süksinimidler topiramet
Antifungal ajanlar	amfoterisin B flukonazol ketokonazol mikonazol itrakonazol vorikonazol
Antineoplastik ajanlar	kapesitabin flourourasil
Benzodiazepinler/psikotrop ajanlar	klordiazepoksit diazepam disulfiram metilfenidat trazodon viloksazin
Kalsiyum kanal blokerleri/kardiyovasküler ajanlar	amiodaron dikumarol diltiazem nifedipin tiklopidin
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri	fluvastatin
H <sub>2</sub> -antagonistleri	simetidin
Hormonlar	östrojenler
İmmunosupresan ilaçlar	takrolimus
Oral hipoglisemik ajanlar	tolbutamid
Proton pompa inhibitörleri	omeprazol
Serotonin geri alım inhibitörleri	fluoksetin fluvoksamin sertralin

## 2. Fenitoinin serum düzeylerini azaltabilecek ilaçlar

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

<b>TABLO 2</b>	
<b>İlaç sınıfları</b>	<b>Her sınıftaki ilaçlar (örnek)</b>
Alkol (kronik kullanım)	
Antibakteriyel ajanlar	rifampin siprofloksazin
Antineoplastik ajanlar	bleomisin karboplatin sisplatin doksorubisin metotreksat
Antikonvülzanlar	vigabatrin
Antiülser ajanlar	sukralfat
Antiretroviraller	fosamprenevir nelfinavir ritonavir
Bronkodilatörler	teofilin
Kardiovasküler ajanlar	rezerpin
Folik asit	folik asit
Hiperglisemik ajanlar	diazoksit
St. John's wort	St. John's wort (Sarı kantaron)

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 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 edebilir. Eğer hastalar son zamanlarda St. John's Wort aldıysa, antikonvülzan düzeyi kontrol edilmeli ve St. John's Wort kesilmelidir. Antikonvülzan düzeyler St. John's Wort kesildikten sonra artabilir. Antikonvülzan dozunun ayarlanması gerekebilir.

### 3. Fenitoinin serum düzeylerini artırabilen ya da azaltabilen ilaçlar

**Tablo 3.** Fenitoinin serum düzeylerini artırabilen ya da azaltabilen ilaç sınıflarını özetlemektedir.

<b>TABLO 3</b>	
<b>İlaç sınıfları</b>	<b>Her sınıftaki ilaç (örnek)</b>
Antibakteriyel ajanlar	siprofloksasin
Antikonvülzanlar	karbamazepin fenobarbital sodyum valproat

	valproik asit
Antineoplastik ajanlar	
Psikotropik ajanlar	klordiazepoksit diazepam fenotiyazinler

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

**Tablo 4.** Kandaki düzeyleri ve/veya etkileri fenitoin tarafından değiştirilebilecek ilaç sınıflarını özetlemektedir.

<b>TABLO 4</b>	
<b>İlaç sınıfları</b>	<b>Her sınıftaki ilaçlar (örnek)</b>
Antibakteriyel ajanlar	doksisiklin rifampin tetrasiklin
Antikonvülzanlar	karbamazepin lamotrijin fenobarbital sodyum valproat valproik asit
Antifungal ajanlar	azoller posakonazol vorikonazol
Antihelmintik ajanlar	albendazol prazikuantel
Antineoplastik ajanlar	tenipozid
Antiretroviraller	delavirdin* efavirenz fosamprenavir indinavir lopinavir/ritonavir nelfinavir ritonavir sakinavir
Bronkodilatörler	teofilin
Kalsiyum kanal blokerleri/kardiyovasküler ajanlar	dijitoksin digoksin meksiketin nikardipin nimodipin nisoldipin kinidin verapamil

Kortikosteroidler	
Kumarin antikoagülanlar	varfarin
Siklosporin	
Diüretikler	furosemid
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri	atorvastatin fluvastatin simvastatin
Hormonlar	östrojenler oral kontraseptifler
Hiperglisemik ajanlar	diazoksit
İmmünsüpresan ajanlar	
Nöromusküler blok yapan ajanlar	alkuronyum sisatrakuryum pankuronyum rokuronyum vekuronyum
Opioid analjezikler	metadon
Oral hipoglisemik ajanlar	klorpropamid glibürid tolbutamid
Psikotropik ajanlar/Antidepresanlar	klozapin ketiapin paroksetin sertralin
Vitamin D	vitamin D

\*Fenitoinin delavirdin ile birlikte uygulanması durumunda, fenitoin ile enzim indüksiyonunun delavirdin plazma konsantrasyonunu azaltma potansiyeli, virolojik yanıt kaybı ve delavirdin veya nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörlerine karşı muhtemel direnç oluşturacağı nedeniyle fenitoinin delavirdin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Gerçek bir farmakokinetik etkileşim olmasa bile trisiklik antidepresanlar ve fenotiyazinlerin birlikte kullanımı duyarlı hastalarda nöbetlere zemin hazırlayabilirler ve fenitoin dozunun ayarlanması gerekebilir.

#### İlaç-laboratuvar testi etkileşimleri

Fenitoin, muhtemelen periferik metabolizmanın artması sonucunda total ve serbest tiroksinin serum düzeylerinde kısmen azalmaya neden olabilir. Bu değişiklikler klinik olarak hipotiroidizme neden olmaz ve sirküle olan TSH düzeylerini etkilemez. Bu nedenle fenitoin kullanan hastalarda hipotiroidizm tanısı için kullanılabilir. Fenitoin, hipotiroidizmin tanısında kullanılan alım ve süpresyon testlerini etkilemez.

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 plasentaya geçmektedir.

EPDANTOİN®'in hamilelerde status epileptikus idamesinde kullanılması düşünülüyorsa aşağıdaki bilgilerin risk yarar değerlendirilmesi için göz önünde tutulması gerekmektedir. Status epileptikusun fetüs üzerine potansiyel yan etkisi, özellikle de hipoksi, mümkün olan en kısa zamanda durumu kontrol altına almayı zorunlu kılar.

İnsanda ilaçların teratojenitesine ilişkin yeterli veri elde etmede organizmanın kendisinden gelen 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 fötüs açısından tehlike yaratmayacağı güvenle söylenemez.

Fenitoinin az sayıdaki epileptik hastanın fetüsünde konjenital anormalliklere sebep olabildiğine dair bazı kanıtlar vardır. Bu sebeple doktor potansiyel yararın riskin önüne geçtiğine karar vermediyse hamilelik sırasında özellikle hamileliğin erken dönemlerinde kullanılacak ilk ilaç olarak fenitoin seçilmemelidir.

Fenitoin ve başka antikonvülzan ilaçlar kullanan kadınların çocuklarında yarık dudak/damak ve kalp malformasyonları gibi konjenital malformasyonların insidansında artış bildirilmesine ek olarak güncel raporlarda 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. Fenitoin alan 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.

Fenitoin, sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda teratojeniktir.

Fenitoinin gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Fenitoin, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince (ve tedavinin ardından hekiminizin karar vereceği süre boyunca) hekiminiz tarafından önerilen alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Fenitoinin düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçtiği anlaşıldığından bu ilacı kullanan kadınların bebeklerini emzirmesi tavsiye edilmez.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Mevcut değildir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bu ilaçların araç ve makine kullanımını etkilemediği bilinene kadar hastalara araba kullanmamaları veya potansiyel olarak tehlikeli makineler işletmemeleri önerilmelidir.

### **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 ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  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 hastalıkları**

Fenitoin uygulanmasıyla zaman zaman bazıları ölümcül olabilen hematopoetik komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlardan bazıları trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz, kemik iliği baskılanması ile beraber ya da tek başına seyreden pansitopeni ve anaplastik anemidir. Makrositoz ve megaloblastik anemi meydana geldiğinde, bu durumlar genellikle folik asit tedavisine yanıt verir.

Fenitoin ile tedavi esnasında sık sık kan sayımı yapılmalıdır.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Anafilaksi benzeri reaksiyon ve anafilaksi, aşırı duyarlılık sendromu, eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar (DRESS) meydana gelebilir ve bazen ölümcül olabilir (semptomlar artralji, eozinofili, ateş, karaciğer disfonksiyonu, lenfadenopati veya döküntü olabilir). Ayrıca sistemik lupus eritematosus, periarteritis nodosa ve immün globülin anormallikleri de ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Bir kaç bireysel vaka bildiri mi siyah hastalarda deride döküntü ve hepatotoksisite dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansının, halen seyrek olsa da, artmış olabileceğini düşündürmektedir.

### **Endokrin hastalıkları**

Sekonder hiperparatiroidizm

### **Sinir sistemi hastalıkları**

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 konfüzyondur. Serebral atrofi bildirilmiş olup genellikle kandaki fenitoin seviyesinin arttığına ve/veya uzun süreli fenitoin kullanımında ortaya çıkmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4). Baş dönmesi, uykusuzluk, geçici sinirlilik, motor seğirmeler, tat duygusu bozulması, baş ağrısı, paraestezi ve somnolans da gözlemlenmiştir.

Ayrıca seyrek de olsa, fenotiazin ve diğer nöroleptik ilaçların neden oldukları kore, distoni, tremor ve asteriksise benzer fenitoina bağlı diskinezi bildirilmiştir. Ciddi fenitoin doz aşımı ile ilişkili nadir geri dönüşümsüz serebral disfonksiyon raporlar mevcuttur. Uzun süreli fenitoin tedavisi uygulanan hastalarda baskın duyu sal periferik polinöropati gözlemlenmiştir.

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Pnömoni ve solunum durması da dahil olmak üzere solunum fonksiyonlarında değişiklikler olabilir.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Akut karaciğer yetmezliği, bulantı, kusma, kabızlık, toksik hepatit ve karaciğer hasarı (Bkz. Bölüm 4.4).

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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, eksfoliyatif 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. Bununla birlikte, fenitoinin Vitamin D<sub>3</sub> metabolizmasını arttırarak dolaylı olarak kemik mineral metabolizmasını etkileyebilen CYP450 enzimini indüklediği gösterilmiştir. Hipokalsemi, hipofosfatemi ve Vitamin D metabolitlerinin seviyesinde azalma gibi diğer kemik metabolizma bozuklukları da bildirilmiştir.

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

İnterstisyel nefrit.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Fenitoinin yetişkin ve pediyatrik hastalardaki advers olay profili genellikle benzerdir. Gingiva hiperplazisi, oral hijyeni düşük pediyatrik hastalarda yetişkin hastalara oranla daha sık bildirilmiştir.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **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, hiperfleksi, 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.

Toksosite meydana getirebilecek, fenitoin serum düzeyleri açısından bireyler arasında belirgin farklılıklar vardır. Lateral bakışta oluşan nistagmus genellikle 20 mg/l'de ve ataksi 30 mg/l'de, dizartri ve letarji serum konsantrasyonu 40 mg/l'nin üstüne çıkınca ortaya çıkar, ancak

toksisite bulgusu olmadan 50 mg/l'lik bir konsantrasyona kadar çıkıldığı olmuştur. Serum konsantrasyonu 100 mg/l'a ulaşacak şekilde terapötik dozun 25 katına çıktığında tam iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Geri dönüşsüz serebral disfonksiyon ve atrofi bildirilmiştir.

## **Tedavi**

Bilinen bir antidot olmadığı için tedavi nonspesifiktir. Mideye alınmış ise, önceki 4 saat mide boş olmalıdır. Öğürme refleksi yok ise solunum yolu desteklenmelidir. Merkezi sinir sistemi, solunum ve kardiyovasküler baskılanma için oksijen ve solunum yolu desteği gerekebilir.

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.

Nöbet eşiğini arttırmak yerine eşiği stabilize eder ve nöbet deşarjının primer odağını bozmak yerine nöbet aktivitesinin yayılmasını engeller.

Fenitoinin antikonvülzan etkisinin mekanizması tam olarak açığa kavuşmamıştır fakat olası sorumlu etkiler aşağıdaki gibidir.

1. Sinaptik olmayan etki: Sodyum iletimini düşürerek aktif sodyum atılımını arttırmak, tekrar eden alevlenmeyi engellemek ve post-tetanik potansiyasyonu azaltmak
2. Post-sinaptik aksiyon: GABA aracılı inhibisyonu arttırmak ve uyarıcı sinaptik iletimi azaltmak
3. Pre-sinaptik aksiyon: Kalsiyum girişini azaltmak ve nörotransmitterlerin serbest kalmasını engellemek

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Genel Özellikler

#### **Emilim:**

Fenitoin, oral uygulamanın ardından ince bağırsaktan emilir. Emilimin gerçekte tamamlandığını, lineer olmayan tekniklerle tahmin etmekle beraber çeşitli formülasyon faktörleri fenitoinin biyoyararlanımını etkileyebilir. Fenitoin emildikten sonra beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil vücut sıvısına dağılır. Dağılan miktarın 0.52 L/kg ile 1.19 L/kg arasında olduğu tahmin edilmektedir ve yüksek derecede proteine bağlanır ( erişkinlerde genellikle % 90 oranında).

### Dağılım:

İnsanda fenitoinin plazma yarılanma süresi 7 ile 42 saat arasında olup, ortalama 22 saattir. Tedaviye başladıktan sonra en az 7 - 10 gün sonra kararlı durum terapötik düzeylere ulaşılır.

### Biyotransformasyon:

Fenitoin; karaciğerde doyurulabilir bir enzim sistemi tarafından hidroksillenir. Küçük artışlı dozlamalar, terapötik konsantrasyonların üst sınırındaysa, serum seviyelerinde çok önemli artışlar meydana getirebilir.

### Eliminasyon:

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 uyumunu 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 değiştirmemiştir. Bununla birlikte, nelfinavirin birlikte kullanımı fenitoin (total) ve serbest fenitoin EAA değerini sırasıyla %29 ve %28 azaltmıştır.

#### **Özel popülasyonlar**

Renal ya da hepatik bozukluğu olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.4)

Yaş: Fenitoin klirensi artan yaşla azalma eğilimindedir (70 yaş üzeri hastalarda 20-30 yaş hastalara göre %20 azalma). Fenitoin dozlama gereksinimleri oldukça değişkendir ve bireyselleştirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2)

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

#### **Karsinogenez**

Transplasental ve erişkin bir kanserojenlik çalışmada, fenitoin diyetle 30 ile 600 ppm doz aralığında bir fareye ve 240 ile 2400 ppm doz aralığında bir sıçana uygulandı. Hepatoselüler tümörler, fareler ve sıçanlarda daha yüksek dozlarda artış gösterdi. Ek araştırmalarda, 2 yıl boyunca beslenmelerinde farelere 10 mg/kg, 25 mg/kg veya 45 mg/kg ve sıçanlara 25 mg/kg, 50 mg/kg veya 100 mg/kg verildi. Farelerde hepatoselüler tümörler 45 mg/kg dozlamada

yükselmiştir. Sıçanlarda tümör insidansında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Bu kemirgen tümörleri, belirsiz klinik önem taşımaktadır.

Genetik toksisite çalışmaları, fenitoin'in in vitro bakterilerde veya memeli hücrelerde mutajenik olmadığını göstermiştir. Fenitoin, in vitro koşullarda klastojeniktir ancak *in vivo* değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mısır nişastası  
Aerosil 200  
Jelatin (sığır kollajeninden elde edilir)  
Stearik asit  
Talk

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Rutubetli olmayan yerde 25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVDC ve alüminyum folyodan oluşan blister.  
Ambalaj büyüklüğü 100 tablettir.

### **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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Kültür Mah. Nispetiye Cad. No: 56  
Akmerkez B Blok Kat:6 D:574 Etiler  
Beşiktaş / İSTANBUL  
Tel : 0212 365 93 30

Faks : 0212 286 96 41  
E-posta : [infoTR@exeltis.com](mailto:infoTR@exeltis.com)

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

113/16

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 03.11.1972  
Ruhsat yenileme tarihi : 25.06.2003

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**