

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİTOİN 250 mg/5 ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml'lik ampul,
Fenitoin sodyum.....250 mg

Yardımcı madde(ler):

Propilen glikol.....2,073 mg
Etanol (%96).....0,521 ml
Sodyum hidroksit.....y.m
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren 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 mevcut antiaritmik tedavilere yanıt alınmadığı veya diğer antiaritmik ajanların kullanılmadığı durumlarda, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler veya dijital entoksikasyonla ilişkili aritmilerin tedavisi için de endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Status epileptikus:

Sürekli nöbet aktivitesi olan bir hastanın, seri epilepsi gibi daha yaygın olarak hızla tekrarlayan nöbetlere kıyasla EPİTOİN 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.

Yenidoğanlarda 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 yavaşça 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. Pik plazma düzeylerinin sağlanması 24 saati bulabileceğinden, status epileptikus tedavisinde intramüsküler (İ.M.) uygulama kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyak aritmi:

Başlangıçta intravenöz olarak kg (vücut ağırlığı) başına 3,5-5 mg uygulanır, gerekirse bir kez tekrarlanır. Çözelti yavaşça, intravenöz olarak ve dakikada 1 ml'yi (50 mg) geçmeyecek şekilde düzenli bir hızda enjekte edilmelidir.

Diğer klinik koşullar:

Evrensel olarak uygulanabilir bir doz çizelgesi belirlemek mümkün değildir.

İntravenöz uygulama tercih edilmektedir. Doz ve doz aralığı, hastaların bireysel ihtiyacına göre belirlenecektir. Önceki antiepileptik tedavi, nöbet kontrolü, yaş ve genel medikal koşullar gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

Her ne kadar EPİTOİN 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 bölgelerinde devam eden salınımdan dolayı aşırı serum seviyelerini önlemek için, intramüsküler EPİTOİN uygulanan süre kadar, orijinal oral dozun %50'si uygulanmalıdır.

Beyin cerrahisi:

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

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

Uygulama şekli:

Çözelti 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. Çözelti oda sıcaklığında tutulduktan sonra bu çökelti dağılmalıdır, bu durumda ürün hala kullanıma uygundur. Sadece berrak çözelti kullanılmalıdır. Soluk sarı bir renk meydana gelebilir; ancak bunun çözeltinin etki gücü üzerinde bir etkisi yoktur.

Bu ilacın tam terapötik etkisi ile minimal toksik dozları arasında göreceli olarak dar bir aralık bulunur. Toksisitenin klinik belirtileri olmadan optimum kontrol daha sıklıkla 10-20 mg/L (40-80 mikromol/L) serum düzeylerinde oluşur.

Lokal toksisite riski nedeni ile intravenöz fenitoin direkt olarak geniş bir damarın içine geniş lümenli bir iğne ya da intravenöz kateter ile yavaşça uygulanmalıdır.

Her parenteral fenitoin enjeksiyonu öncesinde ve sonrasında, çözeltinin alkali olmasından dolayı lokal venöz irritasyonu riskini önlemek amacı ile aynı iğne ya da kateter ile steril serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

İntravenöz infüzyon uygulaması için parenteral fenitoin 50-100 ml normal serum fizyolojik içinde seyreltilmeli, çözeltideki 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 (0,22-0,5 mikron) kullanılmalıdır. Seyreltilmiş form, bulanıklık ve çökelti içermediği sürece kullanıma uygundur.

EPİTOİN, fenitoin asidin çökeltme potansiyeli nedeniyle başka ilaçlarla karıştırılmamalı, dekstroz veya dekstroz içeren çözeltilere eklenmemelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Fenitoin yüksek oranda proteine bağlandığından ve büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edildiğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda birikimi ve toksisiteyi önlemek için azaltılmış idame dozu gerekebilir. Üremide olduğu gibi protein bağlanmasının azaldığı durumlarda, toplam serum fenitoin seviyeleri buna göre azalacaktır. Bununla birlikte, farmakolojik olarak aktif serbest ilaç konsantrasyonunun değiştirilmesi olası olmadığından, bu koşullar altında, normal 10-20 mg/L aralığının altındaki toplam fenitoin seviyeleri ile terapötik kontrol sağlanabilir. Doz, konvülsiyonları kontrol etmek için gereken minimum miktarı aşmamalıdır.

Böbrek veya karaciğer hastalığı olan hastalarda veya hipoalbüminemili hastalarda artan bağlanmamış fenitoin fraksiyonu nedeniyle, toplam plazma fenitoin konsantrasyonlarının yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Hiperbilirubinemili hastalarda bağlanmamış fenitoin konsantrasyonu yükselebilir. Bağlanmamış fenitoin konsantrasyonları bu hasta popülasyonlarında daha faydalı olabilir.

Pediyatrik popülasyon:

Yenidoğanlarda:

Yenidoğanlar ve çocuklarda fenitoinin emilimi oral uygulamadan sonra güvenilir olmaz; ancak 15-20 mg/kg'lık yükleme dozu dakikada 1-3 mg/kg hız ile intravenöz yolla yavaşça enjekte edildiğinde fenitoin plazma konsantrasyonu 10-20 mg/L ile kabul edilebilir düzeye ulaşır.

Bebek ve çocuklarda:

Doz erişkinlerde olduğu gibidir, bununla birlikte çocukların fenitoini erişkinlerden daha hızlı metabolize etme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bu durum doz rejimleri belirlenirken göz önünde bulundurulmalıdır ve serum seviyelerinin izlenmesi bu tür durumlar için özellikle faydalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda fenitoin klirensi azalabilir ve daha düşük veya daha az sıklıkta dozlama gerekebilir (Bkz. Bölüm 5.2). Bununla birlikte, yaşlı hastalarda komplikasyonlar daha kolay oluşabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

EPİTOİN, fenitoin veya 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.

Fenitoinin delavirdin ile birlikte uygulanması, virolojik tepki kaybı potansiyeli ve delavirdin veya nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri sınıfına karşı olası direnç nedeniyle kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

İntravenöz uygulama, erişkinlerde dakikada 50 mg'ı ve yenidoğanlarda ise dakikada 1-3 mg/kg'ı aşmamalıdır.

Fenitoin, absans (petit mal) nöbetlerinde etkili değildir. Tonik-klonik (grand mal) ve absans (petit mal) nöbetleri birlikte mevcutsa kombine ilaç tedavisine ihtiyaç vardır.

Fenitoin, hipoglisemi veya diğer metabolik nedenlere bağlı nöbetler için endike değildir.

Bu ilacın intravenöz kullanımı ile ilişkili en belirgin toksisite belirtileri, kardiyovasküler kollaps ve/veya merkezi sinir sistemi depresyonudur. Eğer ilaç çok hızlı veya fazla uygulanırsa, özellikle yaşlı kişilerde veya ağır hastalarda, atriyal ve ventriküler iletim yetersizliği, ventriküler fibrilasyon, solunum durması ve tonik nöbetler nedeniyle şiddetli kardiyotoksik reaksiyonlar ve ölümler bildirilmiştir.

Hipotansiyon genellikle fenitoinin intravenöz yoldan hızlı uygulanmasıyla ortaya çıkar. İntravenöz fenitoin ekstrevasyonu varlığında ya da yokluğunda, enjeksiyon bölgesinde yumuşak doku tahrişi ve iltihabı meydana gelmiştir. Yumuşak doku tahrişi, hafif hassasiyetten yoğun nekroza kadar değişebilir ve nadir durumlarda amputasyona neden olabilir. Çözeltilinin yüksek alkali yapısı nedeniyle subkütan veya perivasküler enjeksiyondan kaçınılmalıdır.

Yavaş emilim nedeniyle status epileptikus tedavisinde intramüsküler yol önerilmemektedir. Terapötik aralıktaki serum fenitoin düzeylerine bu yöntemle hızlı bir şekilde ulaşılamaz.

Fenitoin, absans nöbetleri ve miyoklonik nöbetleri hızlandırabilir veya şiddetlendirebilir.

Antiepileptik ilaçlar, status epileptikus dahil nöbet sıklıklarında artışa yol açabileceğinden 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.

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

Fenitoinin plazma konsantrasyonlarında ve klinik etkisinde azalma riskinden dolayı, St. John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar, fenitoin ile eş zamanlı kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Fenitoin proteinlere yüksek oranda bağlanır ve karaciğer tarafından büyük ölçüde metabolize edilir. Dolayısıyla karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda birikim ve toksisiteyi önlemek için azaltılmış idame dozu gerekebilir. Üremide olduğu gibi protein bağlanmasının azaldığı durumlarda, toplam serum fenitoin seviyeleri buna göre azalacaktır.

Bununla birlikte, farmakolojik olarak aktif serbest ilaç konsantrasyonunun değişmesi olası değildir. Bu nedenle bu koşullar altında, 10-20 mcg/mL normal aralığının altındaki toplam fenitoin seviyeleri ile terapötik kontrol sağlanabilir. Uygulanan doz, konvülsiyonları kontrol etmek için gereken minimum dozu aşmamalıdır.

Böbrek veya karaciğer hastalığı olan hastalarda veya hipoalbuminemi olan hastalarda artan bağlanmamış fenitoin fraksiyonu nedeniyle, toplam plazma fenitoin konsantrasyonlarının yorumlanması dikkatle yapılmalıdır. Hiperbilirubinemili hastalarda bağlanmamış fenitoin konsantrasyonu yükselebilir. Bağlanmamış fenitoin konsantrasyonları bu hasta popülasyonlarında daha faydalı olabilir.

Kardiyovasküler etki

Fenitoinin intravenöz kullanımı ile ortaya çıkan en önemli toksisite belirtileri, kardiyovasküler kollaps ve/veya merkezi sinir sistemi depresyonudur. Özellikle yaşlı veya durumu ağır hastalarda, preparat çok hızlı veya fazla verilirse, atriyal ve ventriküler iletim depresyonuna ve ventriküler fibrilasyona bağlı şiddetli kardiyotoksik reaksiyonlar ve ölümler, solunum durması ve tonik nöbetler bildirilmiştir.

~~Hipotansiyon oluşabilir. Bradikardi, atriyal/ventriküler depresyon ve ventriküler fibrilasyon dahil olmak üzere aritmilerle, şiddetli kardiyotoksik reaksiyonlar ve ölümler bildirilmiştir. Bazı durumlarda kardiyak aritmiler asistol/kalp durması ve ölümle sonuçlanmıştır. Ciddi komplikasyonlara en sık yaşlı veya durumu ağır hastalarda rastlanmaktadır.~~ Altta yatan kalp hastalığı veya komorbiditesi olmayan yetişkinlerde ve çocuklarda, önerilen doz ve infüzyon hızlarında da kardiyak advers olaylar bildirilmiştir. Bu nedenle, fenitoinin İ.V. yükleme dozları uygulanırken dikkatli kardiyak izlem (solunum dahil) gereklidir. Uygulama hızının azaltılması veya dozun kesilmesi gerekebilir. Fenitoin, hipotansiyon ve/veya şiddetli miyokard yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antikonvülzan Hipersensitivite Sendromu/Eozinofili ve Sistemik Semptomların Eşlik Ettiği İlaç Reaksiyonu (AHS/DRESS)

Antikonvülzan hipersensitivite sendromu (AHS) antikonvülzan ilaç alan bazı hastalarda oluşan, nadir ilaca bağlı, potansiyel olarak fatal multiorgan sendromudur. Ateş, deride

kızarıklık, lenfadenopatinin dahil olduğu; hepatit, nefrit, hematolojik anormallikler, miyokardit, miyozit veya pnömoni gibi diğer çoklu organ patolojileri ile karakterizedir. Mekanizması bilinmemektedir. İlk ilaca maruz kalma ve belirtiler arasındaki aralık genellikle 2-4 haftadır fakat bu durum 3 ay veya daha uzun süre antikonvülzan alan bireylerde bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar için alternatif bir etiyoloji belirlenmezse fenitoin kesilmelidir. 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/DRESS gelişimi için yüksek risk taşıyan hastalar, siyah ırktan olanlar, önceden bu sendromu (fenitoin ya da başka bir antikonvülzan sebepli) geçirmiş olan veya aile hikayesinde bulunan ve bağışıklığı baskı altında tutulan hastalardır. Bu sendrom önceden duyarlılığı olan bireylerde daha ağırdır. Hastaya AHS teşhisi konulmuş ise, fenitoin kesilmeli ve uygun destekleyici yaklaşımlar uygulanmalıdır.

Ciddi deri enfeksiyonları

Fenitoin kullanımı ile Stevens-Johnson Sendrom (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi hayatı tehdit edici kutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir.

Hastalar deri reaksiyonu belirtileri konusunda uyarılmalıdır ve yakından takip edilmelidir. SJS ve TEN oluşumu için en yüksek risk tedavinin ilk haftası içerisindeydir.

SJS ya da TEN semptom veya belirtileri görülürse (örneğin, sıklıkla kabarcıklar veya mukozal lezyonlarla birlikte ilerleyen deri döküntüsü) mevcutsa, fenitoin tedavisi kesilmelidir.

SJS ve TEN'in yönetilmesinde en iyi sonuçlar, herhangi bir şüpheli ilacın erken teşhisi ve derhal kesilmesi ile alınır. Tedavinin erken kesilmesi, daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir.

Hasta fenitoin kullanımı ile SJS veya TEN geliştirmişse, bu hastada hiçbir zaman tekrar fenitoin başlatılmamalıdır.

Döküntü ortaya çıkması durumunda, hastaya tedaviyi bırakması tavsiye edilmelidir. Döküntü daha hafif tipteyse (kızamık benzeri veya skarlatiniform), döküntü tamamen kaybolduktan sonra tedaviye devam edilebilir. Tedavinin yeniden başlatılmasının ardından döküntü tekrar ederse, bir daha fenitoin tedavisi uygulanması kontrendikedir.

Ciddi deri reaksiyonları herhangi bir uyarı olmaksızın meydana gelebilse de, hastalar deri döküntüsü ve su toplanması, ateş veya kaşıntı gibi diğer aşırı duyarlılık belirtilerine karşı tetikte olmalı ve herhangi bir belirti veya semptom görürlerse derhal doktorlarından tıbbi yardım almalıdırlar.

Bazı bireysel olgu raporları, nadir de olsa, siyah hastalarda deri döküntüsü ve hepatotoksisite dahil olmak üzere, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansında artış olabileceğini öne sürmektedir.

Çin ırkından olan hastalarda yapılmış olan çalışmalarda, 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 tedavilerin eşit olarak mevcut olmadığı durumlarda, fenitoin dahil SJS/TEN ile ilgili ilaç kullanımından kaçınırken gerekli önem gösterilmelidir.

Literatür raporları; fenitoin, kraniyal ışınlama ve kortikosteroidlerin aşamalı olarak azaltılması şeklindeki bir kombine uygulamanın eritema multiforme ve/veya Stevens-Johnson sendromu ve/veya toksik epidermal nekroliz gelişmesiyle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Lokal toksisite (Mor Eldiven Sendromu da dahil)

İ.V. fenitoin ekstrevasyonu olsun ya da olmasın, enjeksiyon bölgesinde yumuşak doku iritasyonu ve inflamasyonu meydana gelmiştir.

Periferik intravenöz fenitoin enjeksiyonunu takiben “Mor Eldiven Sendromu” olarak tanımlanan ödem, renk değişikliği ve enjeksiyon yerinin distalinde ağrı bildirilmiştir. Yumuşak doku iritasyonu hafif duyarlılıktan yaygın nekroz ve deride kangrene kadar uzanabilir. Belirtiler, enjeksiyondan sonraki birkaç günde görülmeyebilir. Semptomlar kendiliğinden geçebileceği gibi, deri nekrozu ve uzuvlarda iskemi oluşması durumunda fasyotomi, deri grefti ve seyrek olarak amputasyon gibi işlemlere gerek duyulmuştur.

Subkutan ya da perivasküler enjeksiyon gibi uygun olmayan uygulamalardan kaçınılmalıdır. İntramusküler fenitoin uygulaması, uygulama yerinde ağrı, nekroz ve abse oluşmasına neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.2)

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 ve/veya serebellar atrofi 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.

Hepatik hasar

Fenitoinin biyotransformasyonu başlıca karaciğerde olur. Toksik hepatit ve karaciğer hasarı bildirilmiştir ve ender olarak ölüme neden olabilir. Fenitoin ile, seyrek de olsa akut karaciğer yetmezliği vakaları da dahil, akut hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar AHS/DRESS ile ilişkilendirilmiş olup, genellikle tedavinin ilk 2 ayı içinde ortaya çıkmaktadır.

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.

Fenitoin karışı hepatotoksisite ve diğer hipersensitivite reaksiyonlarının gelişme riski siyah hastalarda daha yüksek olabilir.

Hematopoetik sistem

Bazıları ölümcül olan hematopoetik komplikasyonlar zaman zaman fenitoin uygulamasına bağlı olarak bildirilmiştir. Bunlar arasında trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz ve kemik iliği supresyonunun eşlik ettiği ya da etmediği pansitopeni bulunmaktadır.

Metabolik etki

Fenitoin, glikoz metabolizmasını etkileyebilir ve insülin salınımını engelleyebilir. Hiperglisemi bildirilmiştir. Fenitoin, hipoglisemi veya diğer metabolik nedenlere bağlı nöbetlerde endike değildir. Diyabetli hastaları tedavi ederken dikkatli olunması önerilir.

Fenitoini porfiri alevlenmesi ile ilişkilendiren izole raporlar bulunmaktadır, bu nedenle porfirisi olan hastalarda fenitoin kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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 yakınına tıbbi destek alması önerilmelidir.

Laboratuvar testleri

Optimal doz ayarlaması yapabilmek için fenitoinin serum düzeylerinin belirlenmesi gerekebilir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Fenitoin, hamile bir kadına uygulandığında ceninin zarar görmesine neden olabilir. Fenitoin doğum öncesi maruziyet, konjenital malformasyonlar ve diğer gelişim problemleri için riskleri artırabilir (Bkz. Bölüm 4.6).

Bu tıbbi ürün, 5 ml'lik her ampulde, doz başına 8,4 ml biraya veya 3,5 ml şaraba eşdeğer olan % 8,4, yani 421,7 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 5 ml'lik ampulde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşimleri:

Fenitoin, büyük ölçüde serum plazma proteinlerine bağlıdır ve rekabetçi (kompetitif) yer değiştirmeye eğilimlidir. Fenitoin, hepatik sitokrom (CYP)P450 enzimleri CYP2C9 ve CYP2C19 tarafından metabolize edilir ve doyurulabilir metabolizmaya tabi olduğu için özellikle inhibe edici ilaç etkileşimlerine duyarlıdır. Metabolizmanın inhibisyonu, dolaşımdaki fenitoin konsantrasyonlarında önemli artışlara neden olabilir ve ilaç toksisite riskini artırabilir.

Sükralfat, fenitoin serum seviyelerini düşürebilir.

Nelfinavir ve fenitoinin her ikisi bir arada oral kullanıldığında aralarındaki etkileşim farmakokinetik çalışması, nelfinavirin fenitoinin (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.

Bazı antasitler, fenitoin serum seviyelerini artırabilir veya azaltabilir.

Fenitoin, ketiyapinin klirensini artırır ve böylece etkisini bozar. Fenitoin ve lityumun birlikte kullanımını sırasında nörotoksisite bildirilmiştir.

Etkisi fenitoin tarafından bozulan ilaçlar şunları içerir: antifungal ajanlar ör. antifungaller, antineoplastik ajanlar, kalsiyum kanal blokerleri, klozapin, kortikosteroidler, siklosporin, dikumarol, digitoksin, doksisisiklin, furosemid, lamotrijin, metadon, nöromüsküler bloker, östrojenler, oral kontraseptifler, paroksetin, kinidin, rifampisin, teofilin, vitamin D, amprenavir, dizoftramid, felodipin, haloperidol, levodopa, metokssalen, meksiletin ve tiroksin.

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 yararlıdır.

Fenitoin, hepatik ilaç metabolize eden enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir ve bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların seviyelerini azaltabilir.

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. En sık meydana gelen ilaç etkileşimleri aşağıda listelenmiştir.

Fenitoin serum seviyelerini artırabilecek ilaçlar

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

TABLO 1 – Fenitoin serum seviyelerini artırabilecek ilaçlar	
İlaç sınıfları	Her sınıftaki ilaçlar (örnek)*
Alkol (akut kullanım)	

Analjezik / Antiinflamatuvar ajanlar	Azapropazon Fenilbutazon Salisilatlar
Anestezikler	Halotan
Antibakteriyel ajanlar	Eritromisin İzoniazid Kloramfenikol Sülfadiazin Sülfametizol Sülfametoksazol-Trimetoprim Sülfafenazol Sülfizoksazol Sülfonamidler
Antikonvülzanlar	Felbamat Okskarbazepin Sodyum valproat Süksinimidler Topiramet
Antifungal ajanlar	Amfoterisin B Flukonazol İtrakonazol Ketokonazol Mikonazol Vorikonazol
Antineoplastik ajanlar	Florourasil Kapesitabin
Benzodiazepinler / Psikotrop ajanlar	Diazepam Disulfiram Klordiazepoksit Metilfenidat Trazodon Viloksazin
Kalsiyum kanal blokerleri / Kardiyovasküler ajanlar	Amiodaron Dikumarol Diltiazem Nifedipin Tiklopidin
H ₂ -antagonistleri	Simetidin
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri	Fluvastatin
Hormonlar	Östrojenler
İmmünoşüpresan ilaçlar	Takrolimus
Oral hipoglisemik ajanlar	Tolbutamid
Proton pompa inhibitörleri	Omeprazol

Serotonin geri alım inhibitörleri	Fluoksetin Fluvoksamin Sertralin
-----------------------------------	----------------------------------------

*Bu listenin kapsayıcı veya kapsamlı olması amaçlanmamıştır. Tek başına ürün bilgileri ele alınmalıdır.

Fenitoinin serum düzeylerini azaltabilecek ilaçlar

Tablo 2, fenitoin plazma düzeylerini potansiyel olarak azaltabilecek ilaç sınıflarını özetlemektedir.

TABLO 2 – Fenitoin serum seviyelerini azaltabilecek ilaçlar	
İlaç sınıfları	Her sınıftaki ilaçlar (örnek)*
Alkol (kronik kullanım)	
Antibakteriyel ajanlar	Rifampin Siprofloksasin
Antikonvülzanlar	Vigabatrin
Antineoplastik ajanlar	Bleomisin Sisplatin Doksorubisin Karboplatin Metotreksat
Antiretroviraller	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Bronkodilatörler	Teofilin
Kardiovasküler ajanlar	Rezerpin
Folik asit	Folik asit
Hiperglisemik ajanlar	Diazoksit
Sukralfat	Sukralfat
St. John's wort	St. John's wort

*Bu listenin kapsayıcı veya kapsamlı olması amaçlanmamıştır. Tek başına ürün bilgileri ele alınmalıdır.

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 erdikten sonra indükleme etkisi en az 2 hafta devam edebilir. Eğer hastalar son zamanlarda St.

John's wort aldıysa, antikonvülzan düzey kontrol edilmeli ve St. John's wort kesilmelidir. Antikonvülzan dozunun ayarlanması gerekebilir.

Fenitoinin serum düzeylerini artırabilen ya da azaltabilen ilaçlar

Tablo 3, fenitoinin serum düzeylerini artırabilen ya da azaltabilen ilaçları özetlemektedir.

TABLO 3 – Fenitoin serum seviyelerini artırabilecek ya da azaltabilecek ilaçlar	
İlaç sınıfları	Her sınıftaki ilaç (örnek)*
Antasitler	Antasitler
Antibakteriyel ajanlar	Siprofloksasin
Antikonvülzanlar	Fenobarbital Karbamazepin Sodyum valproat Valproik asit
Antineoplastik ajanlar	
Psikotropik ajanlar	Diazepam Fenotiyazinler Klordiazepoksit

*Bu listenin kapsayıcı veya kapsamlı olması amaçlanmamıştır. Tek başına ürün bilgileri ele alınmalıdır.

Kandaki düzeyleri ve/veya etkileri fenitoin tarafından değiştirilebilecek ilaçlar

Tablo 4, kandaki düzeyleri ve/veya etkileri fenitoin tarafından değiştirilebilecek ilaçları özetlemektedir.

TABLO 4 – Serum seviyeleri ya da etkileri fenitoinden etkilenebilecek ilaçlar	
İlaç sınıfları	Her sınıftaki ilaçlar (örnek)*
Antibakteriyel ajanlar	Doksisiklin Rifampin Tetrasiklin
Antikonvülzanlar	Fenobarbital Karbamazepin Lamotrijin Sodyum valproat Valproik asit
Antifungal ajanlar	Azoller Posakonazol Vorikonazol
Antihelmintikler	Albendazol Prazikuantel
Antineoplastik ajanlar	Teniposid
Antiretroviraller	Delavirdin

	Efavirenz Fosamprenavir İndinavir Lopinavir / Ritonavir Nelfinavir Ritonavir Sakinavir
Bronkodilatörler	Teofilin
Kalsiyum kanal blokerleri / Kardiyovasküler ajanlar	Digoksin Dijitoksin Meksiletin Nikardipin Nimodipin Nizolpidin Kinidin Verapamil
Kortikosteroidler	
Kumarin antikoagülanlar	Varfarin
Siklosporin	
Diüretikler	Furosemid
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri	Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin
Hormonlar	Östrojenler Oral kontraseptifler
Hiperglisemik ajanlar	Diazoksit
Nöromusküler blok yapan ajanlar	Alkuronyum Pankuronyum Rokuronyum Sisatrakuryum Vekuronyum
Opioid analjezikler	Metadon
Oral hipoglisemik ajanlar	Klorpropamid Glibürid Tolbutamid
Psikotropik ajanlar/Antidepresanlar	Ketiyapin Klozapin Paroksetin Sertralin
Vitamin D	Vitamin D

*Bu listenin kapsayıcı veya kapsamlı olması amaçlanmamıştır. Tek başına ürün bilgileri ele alınmalıdır.

Gerçek bir farmakokinetik etkileşim olmasa da, trisiklik antidepresanlar ve fenotiyazinler, duyarlı hastalarda nöbetleri hızlandırabilir ve fenitoin dozajının ayarlanması gerekebilir.

İlaç-laboratuvar testi etkileşimleri:

Fenitoin, muhtemelen periferik metabolizma artmasının sonucunda total ve serbest tiroksinin serum düzeylerinde kısmen azalmaya neden olabilir. Bu değişiklikler klinik olarak hipotirodizme neden olmaz ve dolaşımdaki TSH düzeylerini etkilemez. Bu nedenle TSH düzeyleri, fenitoin uygulanan hastalarda hipotriodizm tanısı için kullanılabilir. Fenitoin, hipotriodizmin tanısında kullanılan süpresyon ve alım testlerini engellemez.

Fenitoin serumdaki proteine bağlı iyot (PBI) 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. Fenitoin kan şekeri metabolizma testlerini etkileyebilir. Serum folat konsantrasyonlarının 6 ayda bir ölçülmesi ve gerekli ise folik asit takviyesinin verilmesi tavsiye edilmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Diğer antiepileptik ilaçlar etkisiz olmadığı veya tolere edilemediği sürece EPİTOİN kullanılmamalıdır ve mümkün olduğunda, hasta fetüs açısından olası risk ve gebelik planlamanın önemi konusunda bilgilendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalı ve EPİTOİN ile tedaviye başlamadan önce gebelik testi düşünülmelidir. Fenitoin hormonal kontraseptiflerin başarısızlığına neden olabilir, bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar diğer etkili kontraseptif yöntemlerin kullanımıyla ilgili olarak bilgilendirilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Gebe kalmayı planlayan kadınlarda, mümkünse, gebe kalmadan önce uygun alternatif tedaviye geçmek için tüm çaba gösterilmelidir. Tedavi yeniden değerlendirilmeden EPİTOİN kesilmemelidir. Risklerin ve yararlarının dikkatlice değerlendirilmesine dayanarak, EPİTOİN

tedavisine hamilelik sırasında devam edilirse, en düşük etkili dozun kullanılması ve tanımlanan malformasyonların olası gerçekleşmesine yönelik doğum öncesi özel izleme yapılması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Fenitoinin gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. EPİTOİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Mümkün olduğu durumlarda, antiepileptik tedavi alan çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınlara, özellikle gebe kalmayı planlayan kadınlara ve hamile kadınlara hem nöbetler hem de antiepileptik tedavinin neden olduğu fetüse yönelik potansiyel risklerle ilgili tıbbi tavsiye verilmelidir.

Gebelikte status epileptikus tedavisinde intravenöz fenitoin kullanımı düşünüldüğünde aşağıdaki bilgiler dikkate alınmalıdır. Status epileptikusun fetus üzerindeki potansiyel yan etkilerini, özellikle hipoksiyi azaltmak için durumu olabildiğince çabuk kontrol etmek önemlidir.

İnsanlarda ilaç teratojenitesi hakkında anlamlı veri elde etmede yapısal metodolojik problemler vardır. Doğum kusurlarının gelişiminde genetik faktörler veya epileptik durumun kendisi ilaç tedavisinden daha önemli olabilir.

Antikonvülsan 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 antikonvülsan ilaçların kesilmemesi önem taşır. Konvülsiyon şiddeti ve sıklığına göre 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 fetus açısından tehlike yaratmayacağı kesin olarak söylenemez. Genel bir prensip olarak, epilepsi gebeliğini tedavi etmek için mümkün olduğunda monoterapi tercih edilir, çünkü birden fazla antiepileptik ilaç ile tedavi, ilişkili ilaca bağlı olarak, monoterapiye göre daha yüksek bir konjenital malformasyon riski ile ilişkili olabilir.

Fenitoin, insanlarda plasentayı geçer. Göbek kordonu ve anne kanında benzer fenitoin konsantrasyonları bildirilmiştir. Fenitoinin, epilepsili az sayıda hastanın bebeklerinde konjenital anormallikler oluşturabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Doğum öncesi fenitoin

maruziyeti, konjenital malformasyon risklerini ve diğ er olumsuz gelişimsel sonuçları artırabilir. İnsanlarda, gebelik sırasında fenitoine maruziyet oranı, %2-3'lük sıklıkla, genel popülasyondan 2-3 kat daha yüksek bir majör malformasyon sıklığı ile ilişkilidir. Bu nedenle, potansiyel faydaların riskten daha ağır bastığı düşünülmediği sürece, hamilelik sırasında özellikle erken döneminde, fenitoin birinci basamak ilaç olarak kullanılmamalıdır.

Fenitoin ve başka antikonvülzan ilaçlar kullanan kadınların çocuklarında yarık dudak/damak ve kalp malformasyonları gibi konjenital malformasyonların insidansında artış bildirilmesine ek olarak, dismorfik yüz özellikleri, tırnak ve parmak hipoplazisi, 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.

Fenitoin ile bildirilenlere benzer şekilde, gebelik sırasında fosfenitoin verilen sıçanların yavrularında fetal toksisite, gelişimsel toksisite ve teratojenite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

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 görülmektedir. Epilepsili gebe bir hastanın tedavisinde gereken doz ayarlamasına yol gösterebilmesi için serum fenitoin düzeylerinin periyodik olarak ölçülmesi özellikle önem taşımaktadır. Ancak, muhtemelen doğumdan sonra orijinal doza yeniden dönülmesi gerekecektir. Fenitoin alan epileptik annelerden doğan bebeklerde ilk 24 saat içinde neonatal pıhtılaşma bozuklukları bildirilmiştir. K vitamininin bu kusuru önlediği veya düzelttiği gösterilmiştir ve doğumdan önce anneye ve doğumdan sonra yenidoğana verilebilir.

Laktasyon dönemi

Fenitoinin düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçtiği anlaşıldığından bu ilacı kullanan kadınların bebeklerini emzirmesi tavsiye edilmemektedir. Fenitoin fare, sıçan ve tavşanlarda teratojeniktir (Bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, fenitoinin fertilite üzerinde doğrudan etkisi olduğunu göstermemiştir.

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

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıflarına ve sıklıklarına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık sıralamaları aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır:

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).

Toksisite belirtileri, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi depresyonu ile ilişkilidir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: 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 aplastik anemidir. Makrositoz ve megaloblastik anemi meydana geldiğinde, bu durumlar genellikle folik asit tedavisine yanıt verir.

Fenitoinin benign lenf düğümü hiperplazisi, psödolenfoma, lenfoma ve Hodgkin hastalığı'nı içeren lenfadenopati (bölgesel ya da genel) gelişimi ile ilişkisini içeren çok sayıda rapor bildirilmiştir. Sebep ve etki ilişkisi belirlenmemesine rağmen, lenfadenopatinin oluşumu böyle bir durumun lenf bezi patolojisinin diğer tiplerinden ayırt edilmesine gerek olduğunu gösterir. Lenf bezi tutulumu, serum hastalığına benzer belirtilerle (ateş, kızarıklık ve karaciğer tutulumu gibi) birlikte veya belirti görülmesizin oluşabilir. Lenfadenopati için tüm durumlarda uzun süre gözlem ve takip gereklidir ve alternatif anti epileptik ilaçların kullanımı ile nöbetlerin kontrolünü sağlamak için mümkün olan tüm çaba gösterilmelidir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık sendromu

Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyon, anafilaktik reaksiyon, periarteritis nodosa ve immünoglobülin anormallikleri meydana gelebilir.

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Uykusuzluk, geçici sinirlilik hali, zihin karışıklığı

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Fenotiazin ve diğer nöroleptik ilaçların neden olduğu kore, distoni, tremor ve asteriksise benzer diskinezi bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Periferik duyuşal nöropati. Fenitoin tedavisinde en sık karşılaşılan belirtiler merkezi sinir sistemi ile ilgilidir ve genellikle dozla ilişkilidir. Bunlardan bazıları nistagmus, ataksi, konuşmada güçlük, koordinasyon azalması ve zihin karışıklığıdır. Uzun süreli fenitoin kullanımında ya da doz aşımı durumunda serebellar atrofi raporları mevcuttur (Bkz. Bölüm 4.4). Baş dönmesi, motor seğirmeler, baş ağrısı, parastezi, somnolans, uyuşukluk ve tat duyusu bozulması da gözlemlenmiştir. Uzun süreli fenitoin tedavisi uygulanan hastalarda baskın duyuşal periferik polinöropati gözlemlenmiştir. Tonik nöbetler de bildirilmiştir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon meydana gelebilir. Bradikardi, atriyal ve ventriküler depresyon ve ventriküler fibrilasyon dahil aritmiler meydana gelebilir ve bunlar bazı durumlarda asistol/kalp durması ve ölümlle sonuçlanmıştır. Ağır komplikasyonlar en sık yaşlı ya da ciddi hastalık tablosunda olanlarda görülür.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Zatürre ve solunum durması da dahil olmak üzere solunum fonksiyonlarında değişiklikler olabilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, dişeti hiperplazisi, kabızlık.

Hepatobilier hastalıklar

Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği, toksik hepatit, karaciğer hasarı, hepatotoksisite, anormal karaciğer fonksiyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu bildirilmiştir (DRESS) (Bkz. Bölüm 4.4) ve nadir durumlarda ölümcül olabilir (bu sendrom artralji, eozinofili, pireksi, anormal karaciğer fonksiyonu, lenfadenopati veya döküntü gibi semptomları içerebilir ancak bunlarla sınırlı değildir.). Birkaç bireysel vaka bildiri siyah hastalarda deride döküntü ve hepatotoksisite dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansının, halen seyrek olsa da, artmış olabileceğini düşündürmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Bilinmiyor: 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, hirsutizm, hipertrikoz, yüz hatlarında kabalaşma ve dudaklarda büyüme, şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR): Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) çok seyrek olarak bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Cilt soyulması.

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Sistemik lupus eritematosus, artropati. Fenitoin ile uzun süreli tedavi gören hastalarda azalmış kemik mineral yoğunluğu, osteopeni, osteoporoz ve kırıklar bildirilmiştir. Fenitoinin kemik metabolizmasını etkilediği mekanizma belirlenmemiştir. Enjeksiyon bölgesinin distalinde renk değişikliği ve ağrı (“Mor Eldiven Sendromu” olarak tanımlanır) da bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Dupuytren kontraktürü. Artralji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Tübülointerstisyel nefrit, Peyronie hastalığı

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: İntravenöz fenitoin ekstreasyonu varlığında ya da yokluğunda lokal iritasyon, inflamasyon, duyarlılık, nekroz ve ödem bildirilmiştir. Ateş.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Anormal tiroid fonksiyon testleri

Pediyatrik popülasyon:

Fenitoinin advers olay profili genellikle çocuklar ve yetişkinler arasında benzerdir. Dişeti hiperplazisi, pediyatrik hastalarda ve ağız hijyeni kötü olan hastalarda daha sık görülmektedir.

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 tahmin edilmektedir. İlk semptomlar nistagmus, diplopi, ataksi ve dizartridir. Diğer belirtiler tremor, hiperfleksi, letarji, bulantı ve kusmadır. Hasta komaya girebilir ve kan basıncı düşebilir. Ölüm, solunum ve dolaşımın baskılanmasından dolayı gerçekleşmektedir.

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 çıkmaktadır, ancak toksisite bulgusu olmadan 50 mcg/ml'lik bir konsantrasyona kadar çıkıldığı bildirilmiştir. Terapötik dozun 25 katına çıkılarak serum konsantrasyonun 100 mcg/ml'ye ulaştığı durumlarda tam iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Geri dönüşü olmayan serebellar disfonksiyon ve atrofi bildirilmiştir.

Tedavi

Bilinen bir antidotu yoktur ve tedavi semptomatik ve destekleyicidir. 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: Antiepileptikler, hidantoin türevleri

ATC kodu: N03AB02

Fenitoin genelleştirilmiş konvulsif bozukluklarda değişik hayvan modellerinde etkilidir, kısmi nöbetlerde oldukça etkindir fakat miyoklonik nöbetlerde kısmen etkisizdir.

Fenitoin, nöbet eşliğini yükseltmek yerine stabilize ettiği ve nöbet aktivitesinin birincil odağını ortadan kaldırmak yerine yayılmasını sınırladığı görülen bir antikonvülzandır. Fenitoin, nöronlar ve kardiyak miyositler dahil çeşitli hücrelerin uyarılabilir zarları üzerinde stabilize edici bir etki uygulamaktadır.

Fenitoinin antikonvülsan etki gösterdiği mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak olası katkı sağlayan etkiler şunları içermektedir:

1. Sodyum iletkenliğini azaltmak, aktif sodyum ekstrüzyonunu artırmak, tekrarlayan ateşlenmeyi engellemek ve post tetanik potansiyalizasyonu azaltmak için sinaptik olmayan etkiler.
2. GABA aracılı inhibisyonu artırmak ve uyarıcı sinaptik iletimi azaltmak için sinaptik sonrası eylem.
3. Kalsiyum girişini azaltmak ve nörotransmitter salınımını engellemek için sinaptik öncesi eylemler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Enjeksiyondan sonra fenitoin, serebrospinal sıvı dahil vücut sıvılarına dağıtılır.

Dağılım:

Dağılım hacminin 0,52 ile 1,19 litre/kg arasında olduğu tahmin edilmektedir ve yüksek oranda proteine bağlıdır (yetişkinlerde genellikle % 90).

Serumda fenitoin, proteinlere hızlı ve geri dönüşümlü olarak bağlanır. Plazmadaki fenitoinin yaklaşık %90'ı albümine bağlanır. Erkeklerde fenitoinin plazma yarı ömrü 7 ila 42 saat arasında ortalama 22 saattir.

Biyotransformasyon:

Fenitoin, karaciğerde doyurulabilir bir enzim sistemi tarafından hidrosile edilir. Küçük artımlı dozlar, terapötik konsantrasyonların üst aralığında olduğunda serum seviyelerinde önemli artışlara neden olabilir.

Eliminasyon:

Eliminasyonu kontrol eden parametreler de hastalar arası geniş varyasyona tabidir. Bu nedenle, belirli bir dozla elde edilen serum seviyesi de geniş farklılıklara bağlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek veya karaciğer hastalığı olan hastalar: Bkz. Bölüm 4.2.

Yaş: Fenitoin klirensi, yaşla birlikte azalma eğilimindedir (20-30 yaşlarındaki hastalara göre 70 yaşın üzerindeki hastalarda %20 daha az). Fenitoin dozlama gereksinimleri oldukça değişkendir ve kişiselleştirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fenitoin, sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda embriyofetal ölüme ve büyüme geriliğine neden olur. Fenitoin, sıçanlarda (yarık damak, kardiyovasküler malformasyonlar, sinir ve böbrek kusurları ve ekstremite bozuklukları dahil kraniofasiyal kusurlar), farelerde (yarık dudak, yarık damak, sinir ve böbrek kusurları, uzuv anormallikleri, dijital ve oküler anormallikler) ve tavşanlarda (yarık damak, uzuv anormallikleri, dijital ve oküler anormallikler) teratojeniktir. Gerçekleşen kusurlar, insanlarda gözlenen majör malformasyonlara ve fetal hidantoin sendromu için tanımlanan anormalliklere benzemektedir. Fenitoinin teratojenik etkileri, hayvanlarda terapötik maruziyetlerde ortaya çıkmaktadır ve bu nedenle hastalar için risk ortadan kaldırılamaz.

Karsinogenez:

Farelerde ve sıçanlarda yapılan iki yıllık karsinogenez çalışmaları insanlarla ilgili plazma konsantrasyonlarında, sıçanlarda değil ancak farelerde hepatosellüler adenom sayısının arttığını göstermiştir. Bu kemirgen tümörlerinin klinik önemi bilinmemektedir. Genetik toksisite çalışmaları, fenitoinin *in vitro* bakterilerde veya memeli hücrelerinde mutajenik olmadığını göstermiştir. *In vivo* değil yalnızca *in vitro* olarak klastojeniktir.

5. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Propilen glikol

Etanol (%96)

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf mr

36 ay

Açıldıktan sonra hemen kullanılmalı ve kullanılmayan kısım atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

5 ml çözelti içeren, 5 ml kapasiteli, 5 adet, Tip I renksiz cam ampulde kullanıma sunulmaktadır.

6.6. Beęeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi’ne uygun olarak imha edilmelidir.

6. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.ř

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

7. RUHSAT NUMARASI

212/83

8. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.10.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

9. KÜB’N YENİLENME TARİHİ