KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPANUTİN 100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

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

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Azami yarar sağlanması için her hastada doz ayrı ayrı belirlenmelidir. Bazı vakalarda optimal doz ayarlaması yapılabilmesi için serumdaki ilaç düzeyinin belirlenmesi gerekebilir. Klinikte toksisite belirtisi olmadan, 10-20 mcg/ml'lik serum fenitoin düzeyleriyle optimum kontrol sağlanabilirse de, bazı hafif tonik-klonik (grand mal) epilepsi vakalarında daha düşük fenitoin serum düzeyleriyle kontrol sağlanabilir. Tavsiye edilen dozlarla fenitoinin kararlı durum serum düzeylerinin sağlanması için 7-10 günlük

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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. Birçok erişkinde günde tek veya bölünmüş 200-500 mg idame dozu yeterli olacaktır. Dozaj, miktar belirleme olanağı mevcut olan yerlerde serum düzeyine göre ayarlanır.
Daha önce hiç tedavi uygulanmamış hastalarda üç eşit doza bölünerek günde 300 mg doz ile başlanabilir ve daha sonra hastanın gereksinimlerine göre doz ayarlanabilir. Çoğu yetişkinde uygun idame dozu üç eşit doza bölünmüş günde 300 mg veya dört eşit doza bölünmüş 400 mg'dır. Gerekli durumlarda doz günde 600 mg'a çıkarılabilir.

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

Trigeminal nevraljide yetişkin dozu:
Klinik olarak etkili doz klinik çalışmalarda belirlenmemiştir. Yetişkinlerde 300-500 mg bölünmüş günlük 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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).
EPANUTİN'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

Fenitoin, EPANUTİN içindeki diğer bileşenlere ya da diğer hidantoinlere aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.
EPANUTİN 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.

EPANUTİN 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.

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 populasyonlarında 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 nöbetler üretir ya da bu nöbetleri kötüleştirebilir.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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.

Kardiyak Etkiler
Çoğunlukla fenitoin toksisitesi ile ilişkili olmakla beraber, fenitoinin önerilen doz ve seviyelerinde de bradikardi ve asistol/kalp durması olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.9).

Hipersensitivite Sendrom HSS/Eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve Sistemik Semptomlar (HSS/DRESS)
HSS/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 çağrıştırır. Diğer yaygın belirtileri artralji, sarılık, hepatomegali, lökositoz ve eozinofilidir. 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 bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalar HSS/DRESS gelişimi konusunda risk altındadırlar. Daha önceden duyarlılaşmış kişilerde daha şiddetli bir şekilde meydana gelir.

Ciddi deri reaksiyonları
Yaşamı tehdit eden ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) gibi akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) (bkz. Bölüm 4.8), Stevens-Johnson Sendrom (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve DRESS EPANUTIN kullanımı ile bildirilmiştir. Ciddi deri reaksiyonları uyarı olmadığı halde oluşabiliyor olsa bile, hastalar HSS/DRESS belirti ve bulgularına (bkz. Bölüm 4.4) 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 EPANUTİN 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 EPANUTİN kullanımı ile SJS ve TEN geliştiyse bu hastalarda hiçbir zaman tekrar EPANUTİN'e başlanmamalıdır.
Döküntü daha hafif tipteyse (kızamık benzeri ya da skarlatiniform) döküntü tümüyle kaybolduktan sonra tedaviye geri dönülebilir. Tedaviye tekrar başladıktan sonra döküntü yeniden ortaya çıkarsa bir daha fenitoin tedavisi uygulanması kontrendikedir. Fenitoin ile

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUvQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fv Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Çin ırkından hastalara yönelik yapılmış olan çalışmalarda, karbamazepin kullananlarda kalıtsal 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 Tayland ve Han Çin kökenli hastalarda HLA-B*1502, SJS/TEN'in gelişme riskinin artışıyla ilişkili olabilir. Bu hastalarda HLA-B*1502 pozitif olduğu biliniyorsa, fenitoinin kullanımı faydalarının, risklerini aştığı durumlarda düşünülmelidir.

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.

Tayvanlı, Japon, Malezyalı ve Taylandlı hastalarda vaka kontrolü, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, azalmış fonksiyon CYP2C9*3 varyantının taşıyıcılarında SCAR riskinin arttığını belirlemiştir.

CYP2C9 metabolizması
Fenitoin, CYP450 CYP2C9 enzimi tarafından metabolize edilir. Azalmış fonksiyon CYP2C9*2 veya CYP2C9*3 varyantlarının (CYP2C9 substratlarının orta veya zayıf metabolizörleri) taşıyıcısı olan hastalar, artan fenitoin plazma konsantrasyonları ve müteakip toksisite riski altında olabilir. CYP2C9*2 veya CYP2C9*3 alelleri azalmış fonksiyonunun taşıyıcısı olduğu bilinen hastalarda, klinik yanıtın yakından izlenmesi tavsiye edilir ve plazma fenitoin konsantrasyonlarının izlenmesi gerekebilir.

Anjiyoödem
Fenitoin ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem bildirilmiştir. Yüz, perioral veya üst solunum yolu şişmesi gibi anjiyoödem belirtileri ortaya çıkarsa fenitoin derhal kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer hasarı
Fenitoin proteinlere yüksek oranda bağlanır ve karaciğer tarafından büyük ölçüde metabolize edilir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda birikim ve toksisiteyi önlemek için azaltılmış doz gerekebilir. Üremide olduğu gibi proteine bağlanmanın azaldığı durumlarda, total serum fenitoin seviyeleri buna paralel olarak 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.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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, HSS/DRESS'e benzeyen semptomlar ile birlikte ya da bu belirtiler 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.

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 serebellar disfonksiyon 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.

Kas-İskelet sistemi etkisi
CYP450 enzim indükleyici olarak gösterilen fenitoin ve diğer antikolvülsanların Vitamin D_3'ün metabolizmasını artırarak indirekt olarak kemik mineral metabolizmasını etkilediği düşünülür. Bu, kronik olarak tedavi edilen epileptik hastalarda Vitamin D eksikliği veya osteomalasi riskinin yükselmesine, kemik kırılmasına, osteoporoza, hipokalsemiye ve hipofosfatemiye neden olabilir.

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.

Fenitoin, glukoz metabolizmasını etkileyebilir ve insülin salınımını engelleyebilir. Toksik düzeylerle ilişkili olarak hiperglisemi bildirilmiştir.

Endokrin bozukluklar
Fenitoin kullanımı ile ilişkili sekonder hiperparatiroidizm bildirilmiştir.

Gebe Kalma Olasılığı Olan Kadınlar
Fenitoin gebe kadına verildiğinde fetüse zarar verebilir. Doğumdan önce fenitoine maruz kalınmasıyla majör konjenital malformasyonlar ve diğer olumsuz gelişimsel sonuçlar için risk artabilir (bkz. Bölüm 4.6).
Alternatif uygun tedavi seçenekleri dikkatle değerlendirildikten sonra yararın risklerden daha ağır bastığına karar verilmedikçe, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda EPANUTIN kullanılmamalıdır.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUvQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadında fenitoin tedavisine başlamadan önce gebelik testi yapılması düşünülmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, hamilelikleri sırasında fenitoin almaları durumunda fetüs üzerindeki potansiyel risk konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir.

Gebe kalma olasılığı olan kadınlar gebe kalmayı planlarken en kısa zamanda, gebe kalmadan ve gebelik önleyici önlemler bırakılmadan önce, alternatif tedavilere geçilmesi için doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, hamile kalırsa veya hamile olabileceğini düşünürse ve fenitoin alıyorsa derhal doktoruyla iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonraki bir ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır. Enzim indüksiyonu nedeniyle, EPANUTİN hormonal kontraseptiflerin terapötik etkisinin ortadan kalkmasına yol açabilir. Bu nedenle gebe kalma olasılığı olan kadınlara başka etkili kontraseptif yöntemlerin kullanımı hakkında bilgi verilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

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.

Etki bilgisi bilinen yardımcı maddeler
Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 sitokrom (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 arttırır.
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 artırabilecek ilaç sınıflarını özetlemektedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

TABLO 1	
İlaç sınıfları	**Her sınıftaki ilaçlar (örnek)**
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 okskarbazepin sodyum valproat süksinimidler topiramat
Antifungal ajanlar	amfoterisin B flukonazol itrakonazolketokonazol mikonazol vorikonazol
Antineoplastik ajanlar	kapesitabin florourasil
Benzodiazepinler / psikotrop ajanlar	klordiazepoksit diazepam disulfiram metilfenidat trazodon viloksazin
Kalsiyum kanal blokörleri / kardiyovasküler ajanlar	amiodaron dikumarol diltiazem nifedipin tiklopidin
H_2-antagonistleri	simetidin
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri	fluvastatin
Hormonlar	östrojenler
İmmunosupresan ilaçlar	takrolimus
Oral hipoglisemik ajanlar	tolbutamid
Proton pompa inhibitörleri	omeprazol
Serotonin geri alım inhibitörleri	fluoksetin fluvoksamin sertralin

*Bu liste kapsayıcı veya kapsamlı olmayı amaçlamamaktadır. Her bir ürün için ürün bilgilerine bakılmalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

2. Fenitoinin serum düzeylerini azaltabilecek ilaçlar

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

TABLO 2	
İlaç sınıfları	**Her sınıftaki ilaçlar (örnek)**
Alkol (kronik kullanım)	
Antibakteriyel ajanlar	siprofloksazin rifampisin
Antikonvülzanlar	vigabatrin
Antineoplastik ajanlar	bleomisin karboplatin sisplatin doksorubisin metotreksat
Antiülser ajanlar	sukralfat
Antiretroviraller	fosamprenavir nelfinavir ritonavir
Bronkodilatörler	teofilin
Kardiyovasküler ajanlar	rezerpin
Folik asit	folik asit
Hiperglisemik ajanlar	diazoksit
St. John's Wort	St. John's Wort (Sarı kantaron)

*Bu liste kapsayıcı veya kapsamlı olmayı amaçlamamaktadır. Her bir ürün için, ürün bilgilerine bakılmalıdır.

Fenitoinin serum düzeyleri St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar ile birlikte kullanıldığında azalabilir. Bu etkileşim, 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 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 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.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Antineoplastik ajanlar	
Psikotropik ajanlar	klordiazepoksit diazepam fenotiyazinler

*Bu liste kapsayıcı veya kapsamlı olmayı amaçlamamaktadır. Her bir ürün için, ürün bilgilerine bakılmalıdır.

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

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

TABLO 4

İlaç sınıfları	**Her sınıftaki ilaçlar (örnek)**
Antibakteriyel ajanlar	doksisiklin rifampisin tetrasiklin
Antikoagülanlar	apiksaban dabigatran edoksaban rivaroksaban varfarin
Antikonvülzanlar	karbamazepin lakozamid lamotrijin fenobarbital sodyum valproat valproik asit
Antifungal ajanlar	azoller posakonazol vorikonazol
Antihelmintik ajanlar	albendazol prazikuantel
Antineoplastik ajanlar	tenipozid
Antiplatelet	tikagrelor
Antiretroviraller	delavirdin* efavirenz fosamprenavir indinavir lopinavir/ritonavir nelfinavir ritonavir sakinavir
Bronkodilatörler	teofilin
Kalsiyum kanal blokörleri / kardiyovasküler ajanlar	dijitoksin digoksin disopiramit meksiletin nikardipin nimodipin

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	nisoldipin kinidin verapamil
Kortikosteroidler	
Siklosporin	
Diüretikler	furosemid
HMG-CoA reduktaz inhibitörleri	atorvastatin fluvastatin simvastatin
Hormonlar	östrojenler oral kontraseptifler
Hiperglisemik ajanlar	diazoksit
İmmünsüpresan ajanlar	
Nöromüsküler 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

*Bu liste kapsayıcı veya kapsamlı olmayı amaçlamamaktadır. Her bir ürün için, ürün bilgilerine bakılmalıdır.

*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.

Valproatın hiperamonyemi ile birlikte kullanımı
Fenitoin ve valproatın birlikte uygulanması, valproatla ilişkili hiperamonyemi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu iki ilaçla birlikte tedavi edilen hastalar, hiperamonyemi belirti ve semptomları açısından izlenmelidir.
İlaç-laboratuvar testi etkileşimleri
Fenitoin, muhtemelen periferal metabolizmanın artması sonucunda total ve serbest tiroksinin serum düzeylerinde kısmen azalmaya neden olabilir. Bu değişiklikler klinik olarak hipotiroidizme neden olmaz ve dolaşımdaki TSH düzeylerini etkilemez. Bu nedenle fenitoin kullanan hastalarda hipotiroidizm tanısı için kullanılabilir. Fenitoin, hipotiroidizmin tanısında kullanılan alım ve süpresyon testlerini etkilemez.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 en az 6 ayda bir kez ölçülmesi ve gerekli ise folik asit takviyelerinin verilmesi tavsiye edilir. Fenitoin kan kalsiyumu ve kan şekeri metabolizma testlerini etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Fenitoinin çocuklarda ve adölesanlarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Alternatif uygun tedavi seçenekleri dikkatle değerlendirildikten sonra potansiyel yararın risklerden daha ağır bastığına karar verilmedikçe, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda EPANUTİN kullanılmamalıdır. Kadın, hamilelik sırasında fenitoin alınması halinde fenitoin potansiyel zarar riski ve dolayısıyla herhangi bir hamileliği planlamanın önemi hakkında tam olarak bilgilendirilmeli ve anlamalıdır. EPANUTİN ile tedaviye başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gebelik testi yapılması düşünülmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonraki bir ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır. Enzim indüksiyonu nedeniyle, EPANUTİN hormonal kontraseptiflerin terapötik etkisinin başarısız olmasına neden olabilir, bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara diğer etkili doğum kontrol yöntemlerinin kullanımı konusunda danışmanlık verilmelidir (bkz. Bölüm 4.5). En az bir etkili doğum kontrol yöntemi (rahim içi kullanılan cihaz) veya bir bariyer yöntemi de dahil olmak üzere iki tamamlayıcı doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Kontrasepsiyon yöntemini seçerken hastayı tartışmaya dahil ederek her durumda bireysel koşullar değerlendirilmelidir.

<u>Gebe kalmayı planlayan kadınlar ve gebe kadınlar</u>
Gebe kalmayı planlayan kadınlarda gebe kalmadan önce ve kontrasepsiyon bırakılmadan önce, alternatif tedavilere geçilmesi konusunda her tür çaba gösterilmelidir. Eğer bir kadın fenitoin alırken gebe kalırsa en kısa zamanda alternatif tedavilere geçmek için her tür çaba gösterilmelidir.

Epilepside tedavi için yeni bir değerlendirme yapmadan EPANUTİN kesilmemelidir.

Kadın, fetüse potansiyel zararı hakkında bilgilendirilmeli ve anlamalıdır.

Risklerin ve faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayanırsa, hamilelik sırasında EPANUTİN tedavisine devam edilir, tarif edilen malformasyonların olası

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanununa uygundur.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

oluşumunu tespit etmek için en düşük etkili dozun kullanılması ve doğum öncesi özel izleme yapılması tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

Genel olarak antiepileptik ilaçlara bağlı risk
Antiepileptik alan ve gebe kalma olasılığı olan tüm kadınlara ve özellikle gebe kalmayı planlayan ya da gebe olan kadınlara fetüs açısından gerek nöbetlerin gerekse antiepileptik tedavinin neden olduğu olası risk hakkında uzman tavsiyesi verilmesi gereklidir. Antiepileptik tedavi, özellikle bir kadın gebe kalmayı planlıyorsa, düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Epilepsi tedavisi verilen gebe kadınlarda, hem anne hem de doğmamış çocuğu açısından ciddi sonuçları olabilecek nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olabileceğinden antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisinin ani olarak kesilmesinden kaçınılmalıdır. Genel bir ilke olarak birden fazla AEİ ile tedavi, birlikte kullanılan AEİ'lere bağlı olarak tek ilaçla tedaviye göre daha yüksek bir konjenital malformasyon riski taşıdığından, eğer mümkünse gebelikte epilepsinin tedavi edilmesinde monoterapi tercih edilir.

Fenitoine bağlı riskler
Fenitoin insanda plasentayı geçer. Göbek kordonu ile anne kanında benzer fenitoin konsantrasyonları bildirilmiştir. Fenitoin sıçanda, farede ve tavşanda teratojeniktir.

Doğumdan önce fenitoine maruz kalmak konjenital malformasyonlar ve diğer olumsuz gelişimsel sonuçlar açısından riski arttırabilir. İnsanlarda, gebelik sırasında fenitoine maruz kalınması majör malformasyon sıklığının genel popülasyondakine göre 2 ila 3 kat yüksekliğiyle ilişkili olup bu sıklık %2-3 bulunmuştur. Gebelikleri sırasında fenitoin kullanan epileptik kadınlardan doğan çocuklarda orofasiyal yarıklar, kalp kusurları, kranio fasiyal kusurlar, tırnak ve parmak hipoplazileri ve büyüme anomalileri (mikrosefali ve prenatal büyüme geriliği dâhil) gibi malformasyonlar ayrı ayrı ya da Fetal Hidantoin Sendromu'nun bir parçası olarak bildirilmiştir. Gebelikleri boyunca fenitoini tek başına ya da diğer AEİ'lerle birlikte kullanan epileptik kadınlardan doğan çocuklarda nörolojik gelişim bozukluğu bildirilmiştir. Gebelik sırasında fenitoine maruz kalan anneden doğan çocuklarda nörolojik gelişim bozukluğu riski ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve risk dışlanamaz.

Gebelikleri boyunca fenitoin alan annelerin çocuklarında nöroblastom dâhil bazı kanser olguları bildirilmiştir. Bununla birlikte antiepileptik ilaçların ve diğer faktörlerin artan riskte ilgili rolleri belirlenmemiştir.

EPANUTİN, alternatif uygun tedavi seçeneklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin ardından yararın risklerden daha ağır bastığına karar verilmediği sürece, hamilelik sırasında ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Kadın hastalar gebelik sırasında fenitoin almanın riskleri hakkında tam olarak bilgilendirilmiş ve bu riskleri anlamış olmalıdır.

Risklerin ve faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayanarak, alternatif bir tedavi seçeneği uygun değilse ve EPANUTİN ile tedaviye devam ediliyorsa, etkili en düşük fenitoin dozu kullanılmalıdır. Bir kadın hamile kalmayı planlıyorsa, gebe kalmadan önce ve doğum kontrolü sonlandırılmadan önce uygun alternatif tedaviye geçmek için tüm çaba gösterilmelidir. Bir kadın fenitoin alırken hamile kalırsa, fenitoin

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

tedavisini yeniden değerlendirmek ve alternatif tedavi seçeneklerini düşünmek için bir uzmana yönlendirilmelidir.

Gebelik sırasında fenitoin farmakokinetiğinin değişmesine bağlı olarak nöbet sıklığında bir artış meydana gelebilir. Gebe kadının tedavisinde uygun dozajın ayarlanması için rehberlik etmesi açısından periyodik olarak plazma fenitoin konsantrasyonlarının ölçülmesi değerli olabilir (bkz. Bölüm 4.2). Bununla birlikte, muhtemelen doğum sonrasında başlangıç dozuna geri dönülmesi gerekecektir.

Yenidoğanlar
Fenitoin alan epileptik annelerden doğan yenidoğanlarda hemorajik sendrom bildirilmiştir. Vitamin K'nın bu defektin oluşmasını önlediği ve düzelttiği gösterilmiştir ve gebeliğin son ayında anneye ve doğumdan sonra yenidoğana verilmesi önerilmektedir.

Doğum sonrası takip/çocuklar
Gebelik sırasında fenitoine maruz kalınması durumunda gerekirse özel bakım sağlanması amacıyla çocuklar nörolojik gelişim bozuklukları açısından yakından takip edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Oral fenitoin uygulamasını takiben fenitoinin düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçtiği görülmektedir. Bu nedenle, EPANUTİN kullanan kadınların bebeklerini emzirmesi tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında, fenitoinin fertilite üzerinde doğrudan bir etkisi görülememiştir.

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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından listelenmiştir.

Eldeki veriler ile aşağıdaki yan etkilerin sıklığı net olarak gruplandırılamamaktadır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Fenitoin uygulanmasıyla zaman zaman bazıları ölümcül olabilen hematopoietik komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlardan bazıları trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz, kemik iliği

Elektronik imzalı belgenin doğrulanmasıdır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Ey ; Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys ;

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.
Fenitoin ile tedavi esnasında sık sık kan sayımı yapılmalıdır.
Saf kırmızı hücre aplazisi de bilinmeyen bir sıklıkta bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: 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 eritematozus, poliarteritis nodoza ve immün globülin anormallikleri de ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).
Birkaç bireysel vaka bildirimi siyahi hastalarda deride döküntü ve hepatotoksisite dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansının, halen seyrek olsada, artmış olabileceğini düşündürmektedir.
Anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Endokrin hastalıkları
Bilinmiyor: Sekonder hiperparatiroidizm

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Fenitoin tedavisinde 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 arttığında ve/veya uzun süreli fenitoin kullanımında ortaya çıkmaktadır (bkz. Bölüm 4.4). Baş dönmesi, uykusuzluk, geçici sinirlilik, motor seğirmeler, tat duyusu bozulması, baş ağrısı, paraestezi, somnolans ve vertigo da gözlemlenmiştir.
Ayrıca seyrek de olsa, fenotiazin ve diğer nöroleptik ilaçların neden olduklarına benzer şekilde kore, distoni, tremor ve asteriksis de dahil olmak üzere fenitoine bağlı diskinezi bildirilmiştir. Ciddi fenitoin doz aşımı ile ilişkili nadir geri dönüşümsüz serebral disfonksiyon raporlar mevcuttur. Uzun süreli fenitoin tedavisi uygulanan hastalarda baskın duyusal periferik polinöropati gözlemlenmiştir.

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Poliartropati

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor: Pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Bulantı, kusma, kabızlık (bkz. Bölüm 4.4).

Hepato-biliyer hastalıklar
Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği, toksik hepatit ve karaciğer hasarı

Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Yüz hatlarında kabalaşma, dudaklarda büyüme, gingiva hiperplazisi, hirsutizm, hipertrikoz, Peyronie hastalığı ve Dupuytren kontraktürü seyrek olarak olabilir.

Skarlitiniform veya morbiliform döküntüleri de içeren ve bazen ateşin eşlik ettiği dermatolojik belirtiler. En sık morbiliform döküntü (kızamık benzeri) görülür, dermatitler ise daha seyrek görülür. Ölüme yol açabilecek daha ciddi ve seyrek diğer formlardan bazıları büllöz, eksfolyatif ya da purpuralı dermatit, lupus eritematosus. Ciddi deri advers reaksiyonları: AGEP, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz çok seyrek olarak bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Ürtiker bildirilmiştir.

Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları

Bilinmiyor: 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_3 metabolizmasını arttırarak dolaylı olarak kemik mineral metabolizmasını etkileyebilen CYP450 enzimini indüklediği gösterilmiştir. Bu Vitamin D eksikliğine ve yüksek osteomalazi, kemik kırılmaları, osteoporoz, hipokalsemi ve hipofosfatemi riskine neden olabilir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Bilinmiyor: Kemikte kırılma

Araştırmalar

Bilinmiyor: Anormal tiroid fonksiyon testleri

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'ne (TÜFAM) 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

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu:1ZW56Q3NRYnUvQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy , Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

tremor, hiperfleksi, uyuklama, letarji, bulanık görme, kusma ve bulantıdır. Hasta komaya girebilir, solunum depresyonu ve apneyi takiben kan basıncı düşebilir. Bradikardi ve asistol/kardiyak arrest bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Ölüm, solunum ve dolaşımın baskılanmasına bağlıdır.
Toksisite 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 çıkıldığında 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

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYuUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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:
Eliminasyonu kontrol eden parametreler de geniş bir hasta çeşitliliğine tabidir. Bu sebeple belirli bir dozla elde edilen serum plazması da geniş çeşitliliğe bağlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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).

Farmakokinetik ilişkiler
Nelfinavir tabletler (günde iki kez 1.250 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

Karsinojenez
Transplasental ve erişkin bir kanserojenlik çalışmada, fenitoin diyetle 30 ile 600 ppm doz aralığında bir fareye ve 240 ile 2.400 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, fenitoinin *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

Laktoz (hidrus) (sığır kaynaklı)
Magnezyum stearat

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56O3NRYuUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Titanyum dioksit (E171)
Jelatin (sığır kaynaklı)
Eritrosin (E127)
Kinolin sarısı (E104)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ºC'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Aclar/ aluminyum folyo blister ambalajlarda 100 adet kapsül.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Viatris İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel: 0 212 326 71 00
Faks: 0 212 326 71 50

8. RUHSAT NUMARASI

181/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 04.07.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Q3NRYnUyQ3NRRG83SHY3ZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys