

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydantin 100 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fenytoiini 100 mg/tabletti.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 tabletti sisältää laktoosia 95 mg (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, tasapintainen, viistoreunainen, ristijakourteellinen tabletti, halkaisija 10 mm.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia: etenkin yleistyneet toonis-klooniset kohtaukset ja paikallisalkuiset kohtaukset. Fenytoiini ei tehoa poissaolokohtauksiin.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annostus on yksilöllinen ja määräytyy hoitovasteen ja seerumin fenytoiinipitoisuuden perusteella. Pitoisuuden viitealue epilepsian hoidossa on yleensä 40–80 mikromol/l (10–20 mg/l), mutta osalle potilaista tehokas pitoisuus on tämän viitealueen ulkopuolella. Tehokas pitoisuus vaihtelee potilaiden välillä. Tehokas pitoisuus voi vaihdella myös samalla potilaalla eri aikoina.

##### *Aikuiset*

Aikuisille saadaan viitealueella oleva seerumin fenytoiinipitoisuus yleensä 200–400 mg:n vuorokausiannoksella (3–5 mg/kg/vrk) kahteen osa-annokseen jakaen. Lääkitys voidaan aloittaa 100 mg x 2 annostuksella ja lääkeannosta kasvatetaan pitoisuusmääritysten perusteella. Ensimmäinen pitoisuusmääritys tehdään 2–4 viikkoa lääkityksen aloittamisen jälkeen ja seuraava n. 2 viikkoa annostuksen muuttamisen jälkeen. Jos pitoisuus on alle 10 mikromol/l, vuorokausiannosta voidaan nostaa yleensä 100 mg. Jos pitoisuus on 10–15 mikromol/l, vuorokausiannosta voidaan nostaa yleensä 50 mg. Jos pitoisuus on yli 15 mikromol/l, vuorokausiannoksen pienetkin nostot (30 mg) voivat lääkkeen epälineaarisen farmakokinetiikan ja metabolian saturoitumisen vuoksi johtaa toksisiin oireisiin. Tehon kliininen arviointi ratkaisee, mikä seerumin fenytoiinipitoisuus on potilaalle optimaalinen (ks. kohta 4.9). Annostitus on helpointa, jos fenytoiinia käytetään monoterapiana.

##### *Iäkkäät*

Iäkkäillä potilailla fenytoiinin sitoutuminen plasman proteiineihin voi heikentyä ja eliminaatio hidastua, joten hoitoannokset ovat yleensä pienempiä kuin edellä kuvatut.

### *Pediatriset potilaat*

Fenytoiinin eliminaatio on lapsilla suhteellisesti nopeampaa kuin aikuisilla, joten suositeltu annostus on 4–8 mg/kg/vrk kahtena osa-annoksena. Hoidon seuranta tapahtuu samoin periaattein kuin aikuisilla.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnassa fenytoiinin eliminaatio hidastuu vain vähän. Seerumin fenytoiinipitoisuutta on kuitenkin seurattava huolellisesti.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnassa fenytoiinin eliminaatio hidastuu merkittävästi. Seerumin fenytoiinipitoisuutta on seurattava huolellisesti.

### Antotapa

Fenytoiinitabletit suositellaan otettaviksi aterian yhteydessä mahaärsytyksen välttämiseksi. Ruokailu ei vaikuta tablettien imeytymiseen.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti intermittoiva porfyria.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskaana olevalle naiselle annettu fenytoiini voi vahingoittaa sikiötä. Ennen syntymää tapahtunut fenytoiinialtistus voi lisätä vakavien synnynnäisten epämuodostumien ja muiden kehitykseen liittyvien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.6).

Hydantin-valmistetta ei pidä käyttää naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei muiden soveltuvien hoitovaihtoehtojen tarkan harkinnan perusteella hyötyjen katsota olevan riskejä suuremmat.

Ennen fenytoiinihoidon aloittamista naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on harkittava raskaustestin tekemistä.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa kattavasti sikiölle aiheutuvista mahdollisista riskeistä, jos fenytoiinia käytetään raskauden aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää heti raskautta suunnitellessaan keskustella lääkärin kanssa siirtymisestä vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitymistä ja ehkäisyn käytön lopettamista (ks. kohta 4.6).

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos he tulevat raskaaksi tai epäilevät tulleensa raskaaksi fenytoiinin käytön aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Hydantin-valmiste voi entsyymi-induktion vuoksi aiheuttaa hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon häviämisen, joten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kysyä neuvoa muiden tehokkaiden ehkäisymenetelmien käytöstä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

### Vakavat ihohaittavaikutukset

Fenytoiinin käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN). Mainittuja ihohaittavaikutuksia on kuvattu etenkin kallonsisäisen sädehoidon ja siihen liittyvän kortikosteroidihoidon yhteydessä potilailla, jotka käyttävät fenytoiinia (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja heitä on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. Suurin SJS- ja TEN-riski on ensimmäisten

hoitoviikkojen aikana. Jos SJS- tai TEN-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, fenytoiinihoito on lopetettava. Paras lopputulos SJS- ja TEN-oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan ennusteeseen. Jos potilaalle on kehittynyt SJS tai TEN fenytoiinin käytön yhteydessä, fenytoiinin käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

HLA-B\*1502 -alleelilla saattaa olla yhteys vakavan ihoreaktion (SJS) kehittymisen riskiin fenytoiinihoidon yhteydessä han-kiinalaista tai thaimaalaista syntyperää olevilla potilailla. Jos näiden potilaiden tiedetään olevan positiivisia HLA-B\*1502 -alleelin suhteen, tulee fenytoiinia käyttää vain jos hoidon hyödyn katsotaan olevan mahdollisia riskejä suurempi.

Koska HLA-B\*1502 -alleelin esiintyvyys kaukasialaisessa ja japanilaisessa väestössä on erittäin alhainen, ei riskin arviointi ole mahdollista tässä väestössä nykyisten tietojen perusteella.

Kirjallisuustietojen mukaan mustaihoisilla potilailla voi olla lisääntynyt yliherkkyysoireyhtymien riski mukaan lukien ihottuma, SJS ja TEN.

Taiwanilaisilla, japanilaisilla, malesialaisilla ja thaimaalaisilla potilailla tehdyissä genomien laajuisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa on tunnistettu, että hidastuneeseen toimintaan liittyvän CYP2C9\*3-variantin kantajilla on lisääntynyt vaikea-asteisten ihoreaktioiden riski.

Lääkeainehottuma, eosinofilia ja systeemiset oireet (DRESS) muodostavat vakavan yliherkkyysoireyhtymän, jonka oireina ovat ihottuma, kuume, imusolmukkeiden suureneminen ja sisäelinten toiminnan häiriöt. DRESS-tapauksia on ilmennyt fenytoiinia saavilla potilailla.

Fenytoiiniin ja muiden aromaattisten epilepsialääkkeiden (karbamatsipiini, lamotrigiini, okskarbatsipiini ja fenobarbitaali) välillä on havaittu ristiyliherkkyyttä. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on saanut ihoreaktion yhdestä tähän lääkeryhmään kuuluvasta lääkkeestä.

#### Yliherkkyysoireyhtymä kouristuslääkkeelle ja maksatoksisuus

Yliherkkyysoireyhtymä kouristuslääkkeelle on harvinainen lääkkeen aiheuttama useaan elimeen kohdistuva oireyhtymä, joka on mahdollisesti kuolemaan johtava ja joka on liitetty kouristuslääkkeiden, myös fenytoiinin antoon. Kuumetta, iho-oireita, lymfadenopatiaa ja useaan elimeen kohdistuvia patologisia vaikutuksia voi ilmetä ensimmäisten 2–4 hoitoviikon aikana, mutta oireyhtymää on raportoitu myös henkilöillä, jotka ovat saaneet kouristuslääkkeitä 3 kuukautta tai kauemmin. Oireyhtymän mekanismi ei ole tiedossa. Tähän yliherkkyysoireyhtymään liittyy usein maksatoksisuutta. Lisäksi on ilmoitettu akuuttia maksatoksisuutta, mukaan lukien akuuttia maksan vajaatoimintaa, keltaisuutta, hepatomegaliaa ja seerumin transaminaasien kohoamista. Toipuminen akuutista maksatoksisuudesta voi tapahtua nopeasti, mutta myös kuolemia on ilmennyt.

Fenytoiinihoito on keskeytettävä heti, jos merkkejä akuutista maksatoksisuudesta ilmenee, eikä sitä saa antaa uudelleen. Leukosytoosia, eosinofiliaa ja nivelkipuja voi myös esiintyä.

Vaikka yliherkkyysoireyhtymät ovat harvinaisia, niitä voi esiintyä enemmän mustaihoisilla potilailla, immunosuppressiopotilailla sekä potilailla, joiden suvussa tai heillä itsellään on aikaisemmin esiintynyt tätä oireyhtymää. Oireyhtymä on myös vakavampi aikaisemmin herkistyneillä yksilöillä. Jos potilaalla todetaan yliherkkyysoireyhtymä kouristuslääkkeelle, fenytoiinin anto on keskeytettävä ja potilaalle on annettava sopivaa elintoimintoja tukevaa hoitoa.

#### Lymfadenopatia

Fenytoiinin antoon on liitetty (paikallinen tai yleistynyt) lymfadenopatia, mukaan lukien hyvänlaatuinen imusolmukkeiden hyperplasia, pseudolymfooma, lymfooma ja Hodgkinin tauti, vaikka syysseuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu. Tämän vuoksi on tärkeää poissulkea muuntotyypiset imusolmuketaudit ennen fenytoiinihoidon keskeyttämistä. Osana edellä kuvattua yliherkkyysoireyhtymää voi esiintyä imusolmukeoireita ja niiden yhteydessä mahdollisesti

seerumisairautta muistuttavia oireita ja merkkejä, kuten kuumetta, ihottumaa ja maksaoireita. Pitkäaikaisseuranta on tarpeen kaikissa lymfadenopatiatapauksissa, ja kohtauskontrolliin on pyrittävä kaikin keinoin jollakin vaihtoehtoisella epilepsialäkkeellä.

#### Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialäkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Hydantin-tablettien käyttäjillä.

Potilaita on seurattava itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta on harkittava. Potilaita (ja heidän omaisiaan) pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

#### Alkoholin käyttö

Fenytoiinin annostuksessa on huomioitava mahdolliseen alkoholin käyttöön liittyvät muutokset fenytoiinin farmakokinetiikassa (ks. kohta 4.5).

#### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Hydantin-tabletteja on käytettävä varoen iäkkäille sekä potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

#### Laboratoriokokeet

Kapean terapeuttisen pitoisuusalueen ja helposti saturoituvan metabolian vuoksi melko vähäisetkin muutokset fenytoiinin annoksessa ja kinetiikassa esim. maksasairauden tai muun samanaikaisen lääkityksen vuoksi voivat johtaa fenytoiinipitoisuuden huomattaviin muutoksiin. Tämän vuoksi seerumin fenytoiinipitoisuuden määritykset ovat välttämättömiä. Fenytoiini voi puolestaan vaikuttaa muiden lääkeaineiden pitoisuuksiin, mikä on otettava huomioon etenkin kapean terapeuttisen leveyden omaavien lääkeaineiden kohdalla (ks. kohta 4.5). Myös verenkuvaa ja maksa-arvoja on syytä seurata fenytoiinihoidon aikana.

Fenytoiini ei muuta TSH-vastetta TRH-stimulaatiokokeessa. Levotyroksiinia käyttävien potilaiden hoidon seurannassa suositellaan kliinisen arvioinnin lisäksi vain TSH-määrityksiä. Fenytoiini häiritsee deksametasoni- ja metyraponikokeiden tulkintaa heikentäessään molempien yhdisteiden fysiologista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Antikoagulanttien ja fenytoiinin yhteiskäytössä suositellaan huolellista INR-seurantaa ja fenytoiinin pitoisuusmäärityksiä (ks. kohta 4.5).

#### Diabetes

Fenytoiini saattaa aiheuttaa hyperglykemiaa estämällä insuliinin vapautumista, mikä on huomioitava hoidettaessa potilaita, joilla on tyypin 2 diabetes. Fenytoiini voi myös heikentää oraalisten hyperglykemialäkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5).

#### CYP2C9-metabolia

Fenytoiini metaboloituu CYP450 CYP2C9 -entsyymin välityksellä. Potilailla, jotka ovat hidastuneeseen toimintaan liittyvän CYP2C9\*2- tai CYP2C9\*3-variantin kantajia (CYP2C9:n substraattien keskinopeat tai hitaat metaboloijat), voi olla plasman suurentuneen fenytoiinipitoisuuden ja siitä aiheutuvan toksisuuden lisääntynyt riski. Potilailla, joiden tiedetään oleva hidastuneeseen toimintaan liittyvän CYP2C9\*2- tai \*3-alleelin kantajia, kliinistä vastetta kehoitetaan seuraamaan tarkoin, ja plasman fenytoiinipitoisuuden seuranta voi olla tarpeen.

#### Muut

Fenytoiini voi aiheuttaa tai pahentaa poissaolo-kohtauksia ja myoklonisia kohtauksia.

Pitkäkestoinen hoito korkein hoitoannoksien voi johtaa pikkuaivorappeumaan. Pitkäkestoinen hoito voi aiheuttaa etenkin lapsille kognitiivisia häiriöitä. Perifeerisen neuropatian kehittymistä on myös raportoitu pitkäkestoisen fenytoiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Fenytoiini voi aiheuttaa ienten liikakasvua etenkin lapsille. Tätä voidaan välttää huolehtimalla hyvin hammashygieniasta (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Pitkäkestoinen (yli 6 kk kestävä) fenytoiinihoito voi aiheuttaa D-vitamiinin puutosta ja hyvin harvoin osteomalasiaa. Ilmiötä on kuvattu yksilöillä, joiden auringonvalon saanti on ollut vähäistä.

Fenytoiini on heikko foolihappoantagonisti ja makrosytoosin tai makrosytäärisen anemian kehittyminen on mahdollista pitkäkestoisessa hoidossa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Lääkehoidon lopettaminen

Fenytoiinilääkityksen liian nopea lopettaminen voi johtaa epilepsia-kohtausten lisääntymiseen. Jos potilaan epilepsialääkitys puretaan kokonaan, tämä suositellaan toteutettavaksi 3–12 kk:n aikana lääkeannoksia portaittain alentaen. Jos lääkitys on lopetettava nopeasti, tämä on tehtävä sairaalaolosuhteissa.

#### Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Fenytoiinin farmakokineettiset yhteisvaikutukset välittyvät seuraavilla mekanismeilla:

- fenytoiini syrjäytyy plasman proteiinidoksista muiden lääkeaineiden vaikutuksesta, jolloin fenytoiinin vapaa osuus kasvaa – tämä joko nopeuttaa fenytoiinin metaboliaa (teho heikkenee) tai saturoi metaboliaa, jolloin fenytoiinin toksiset vaikutukset voivat lisääntyä
- fenytoiini syrjäyttää muita lääkeaineita plasman proteiinidoksista ja muiden lääkeaineiden vaikutus joko voimistuu tai heikkenee
- muut lääkkeet hidastavat fenytoiinin mikrosomaalista CYP2C9:n tai CYP2C19:n katalysoimaa maksametaboliaa, jolloin fenytoiinin toksiset vaikutukset voivat lisääntyä
- muut lääkkeet indusoivat fenytoiinin mikrosomaalista CYP2C9:n tai CYP2C19:n katalysoimaa maksametaboliaa, jolloin fenytoiinin teho voi heikentyä
- fenytoiinin aiheuttama maksan mikrosomaalisten CYP2C9, CYP2C19 tai CYP3A -entsyymien induktio nopeuttaa muiden lääkeaineiden metaboliaa ja heikentää niiden vaikutusta
- fenytoiinin aiheuttama maksan mikrosomaalisen UGT, UDP-glukuronosyylitransferaasin induktio
- nopeuttaa muiden lääkeaineiden metaboliaa ja heikentää niiden vaikutusta
- fenytoiini saturoi maksan mikrosomaalisen CYP2C9 -entsyymin, jolloin muiden sen metaboloimien lääkeaineiden metabolia hidastuu ja niiden vaikutus voimistuu
- muu tai tuntematon mekanismi.

Fenytoiinilla on lisäksi farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia eräiden lääkeaineiden kanssa.

Entsyymi-induktion ja inhibition vaikutukset on huomioitava sekä lisättäessä indusioivia tai inhiboivia lääkityksiä potilaille, että niitä lopetettaessa. CYP2C9:n ja CYP2C19:n geneettinen polymorfismi vaikuttaa fenytoiinin eliminaatioon ja lääkeaineyhteisvaikutusten ilmenemisen todennäköisyyteen. CYP2C9 tai CYP2C19 inhibiittorien (mm. amiodaroni, disulfiraami, flukonatsoli, fluoksetiini, fluvastatiini, metronidatsoli, moklobemidi, omepratsoli, tsafirlukasti) yhteiskäytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos tiedetään kyseessä olevan hitaan metaboloijan.

#### Fenytoiinin vaikutukset muiden lääkkeiden pitoisuuksiin

### *Antikonvulsantit*

Fenytoiini voi nopeuttaa karbamatsepiinin, klobatsaamin, klonatsepaamin, etosuksimidin, flunaritsiinin, lamotrigiinin, okskarbatsepiinin aktiivisen metaboliitin, fenobarbitaalin, primidonin, tiagabiinin, topiramaatin, valproiinihapon, vigabatriinin ja tsonisamidin eliminaatiota. Fenytoiinin ja muiden epilepsialääkkeiden yhteiskäytössä suositellaan pitoisuusmäärytyksiä.

### *Bentsodiatsepiinit*

Alpratsolaamin, midatsolaamin ja triatsolaamin eliminaatio nopeutuu merkittävästi ja teho häviää fenytoiinin vaikutuksesta. Diatsepaamin ja oksatsepaamin eliminaatio nopeutuu kohtalaisesti. Fenytoiini nopeuttaa myös buspironin metaboliaa. Fenytoiini indusoi voimakkaasti tsolpideemin maksametaboliaa ja heikentää sen tehoa.

### *Depressiolääkkeet*

Fenytoiini nopeuttaa mianseriinin, moklobemidin, mirtatsapiinin ja sertraliinin metaboliaa merkittävästi.

### *Neuroleptit*

Klooripromatsiinin, haloperidolin, tioridatsiinin farmakologisesti aktiivisen metaboliitin mesoridatsiinin, klotsapiinin, ketiapiinin ja risperidonin eliminaatio kiihtyy fenytoiinin vaikutuksesta.

### *Antibiootit*

Doksisykliinin teho heikkenee yhteiskäytössä ja se voi häiritä fenytoiinin pitoisuusmäärytyksiä.

### *Antimykootit*

Fenytoiini heikentää voimakkaasti itrakonatsolin tehoa. Samoin vorikonatsolin ja posakonatsolin plasmapitoisuus voi laskea fenytoiinin vaikutuksesta. Ketokonatsolin kanssa yhteisvaikutukset ovat vähemmän todennäköisiä kuin muiden atsoliantimykoottien kanssa.

### *Losartaani*

Fenytoiini voi hidastaa losartaanin metabolista konversiota sen aktiiviseksi metaboliitiksi ja näin heikentää losartaanin antihypertensiivistä vaikutusta.

### *Kalsiumsalpaajat*

Amlodipiinin, felodipiinin, lerkanidipiinin, nifedipiinin, nilvadipiinin, nimodipiinin, nisoldipiinin ja nitrendipiinin eliminaatio nopeutuu ja teho heikkenee fenytoiinin vaikutuksesta.

### *Antikoagulantit*

Antikoagulanttien ja fenytoiinin yhteiskäytössä suositellaan huolellista INR-seurantaa ja fenytoiinin pitoisuusmäärytyksiä. Dikumaroli tai fenprokumoni ja fenytoiini inhiboivat toistensa maksametaboliaa. Varfariini ja fenytoiini syrjäyttävät toisiaan plasman proteiinisidoksista ja molempien lääkkeiden vaikutuksen vaihtelut voivat olla yllättäviä.

Muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien (esim. rivaroksabaani, dabigatraani, apiksabaani, edoksabaani) pitoisuudet seerumissa ja/tai vaikutukset voivat vähentyä yhteiskäytössä fenytoiinin kanssa.

### *Sydänglykosidit*

Fenytoiini syrjäyttää digitoksiinia plasman proteiinisidoksista muuttaen digitoksiinin vaikutusta ja eliminaatiota. Digoksiinin metabolia kiihtyy fenytoiinin vaikutuksesta. Pitoisuusmäärytyksiä suositellaan.

### *Furosemiidi*

Furosemidin imeytyminen ruuansulatuskanavasta ja munuaisvaikutukset voivat heikentyä fenytoiinin vaikutuksesta.

### *Rytmihäiriölääkkeet*

Fenytoiini nopeuttaa disopyramidin, kinidiinin, meksiletiinin ja propranololin maksametabolialaa.

### *Statiinit*

Atorvastatiinin, lovastatiinin, serivastatiinin ja simvastatiinin metabolia kiihtyy ja teho heikkenee fenytoiinin vaikutuksesta.

### *Lihasselaksantit*

Kompetitiivisten lihasrelaksanttien (atrakuuri, sisatrakuuri, doksakurium, metokuriini, mivakuuri, pankuroni, pipekuroni, rapakuroni, rokuroni ja vekuroni) teho heikkenee ja vaikutusaika lyhenee fenytoiinin vaikutuksesta.

### *Parasetamoli*

Parasetamolien oksidatiivinen metabolia kiihtyy fenytoiinihoidon aikana lisäten lääkkeen maksatoksista potentiaalia.

### *Opiatit*

Alfentaniilin, fentanylin, metadonin ja petidiinin metabolia nopeutuu fenytoiinin vaikutuksesta ja niiden teho voi heiketä. Petidiinin myrkyllisen metaboliitin norpetidiinin synteesi nopeutuu.

### *Glukokortikoidit*

Useimpien glukokortikoidien (beetametasoni, deksametasoni, hydrokortisoni, metyyliprednisoloni, prednisoloni ja sen aihiolääke prednisoni) metabolia kiihtyy fenytoiinin indusoimana. Myös metyraponin metabolia kiihtyy fenytoiinin vaikutuksesta. (ks. kohta 4.4). Mineralokortikoidi fludrokortisonin metabolia kiihtyy fenytoiinin vaikutuksesta.

### *Kilpirauhashormonit*

Levotyrokseenin maksametaboliala kiihtyy fenytoiinin vaikutuksesta. Eutyreoottisilla potilailla fenytoiini laskee seerumin T4-, T4V-, fT3-, rT3-, mutta ei T3- tai TSH-pitoisuuksia. (ks. kohta 4.4.)

Kilpirauhasen vajaatoiminnassa fenytoiinin metaboliala hidastuu.

### *Diabeteslääkkeet*

Oraalisista diabeteslääkkeistä glibenklamidin, glimepiridin, glipitsidin ja repaglinidin eliminaatio nopeutuu ja teho heikkenee fenytoiinin vaikutuksesta. Tolbutamidi voi syrjäyttää fenytoiinia plasman proteiinisidoksista altistaen potilasta ohimenevästi fenytoiinin toksisuudelle, mutta muuten fenytoiini nopeuttaa tolbutamidinkin eliminaatiota ja heikentää sen tehoa.

### *Ehkäisyvalmisteet*

Ehkäisyvalmisteiden (pillerit ja implantit) teho heikkenee fenytoiinin vaikutuksesta. Fenytoiinin kanssa käytettävien ehkäisytablettien tulee sisältää ainakin 50 mikrog etinyyliestradiolia/vrk. Levonorgestreeni-implanttien tehon heikkenemisen vuoksi niiden käyttö on vasta-aiheista fenytoiinihoidon aikana. Medroksiprogesteroniasetaatti-injektioiden antovälin tulee olla 10 viikkoa 12 viikon sijasta fenytoiinihoidon aikana.

### *Teofylliini*

Fenytoiini indusoi ja nopeuttaa merkittävästi teofylliinin maksametabolialaa. Pitoisuusmäärittämiä suositellaan. Teofylliini voi häiritä fenytoiinin pitoisuusmäärittämiä.

### *Montelukasti*

*In vitro* -havaintojen mukaan montelukastin eliminaatio voi nopeutua fenytoiinin vaikutuksesta.

### *Tirilatsadi*

Fenytoiini nopeuttaa tirilatsadin ja sen farmakologisesti aktiivisen metaboliitin metabolialaa merkittävästi.

### *Syöpälääkkeet*

Fenytoiini nopeuttaa busulfaanin, doketakselin, etoposidin, ifosfamidin, irinotekaanin, paklitakselin, siklosporiinin, tamoksifeenin, teniposidin, toremifeenin, vinkristiinin, everolimuusin, sirolimuusin (=rapamysiinin), takrolimuusin ja erlotinibin metaboliaa. Syklofosfamidin metaboliaa farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi nopeutuu.

#### *HIV-lääkkeet*

Fenytoiini nopeuttaa merkittävästi HIV-proteaasi-inhibiittorien indinaviirin, ritonaviirin ja sakinaviirin metaboliaa. Fenytoiini nopeuttaa delavirdiinin metaboliaa ja saattaa nopeuttaa myös efavirensin metaboliaa heikentäen efavirensialtistusta merkittävästi.

#### *Lakosamidi*

Lakosamidin pitoisuus seerumissa ja/tai vaikutukset voivat vähentyä yhteiskäytössä fenytoiinin kanssa.

#### *Tikagreloli*

Tikagrelolin pitoisuus seerumissa ja/tai vaikutukset voivat vähentyä yhteiskäytössä fenytoiinin kanssa.

#### Muiden lääkkeiden vaikutukset fenytoiinin pitoisuuteen

##### *Antikonvulsantit*

Karbamatsepiini, klobatsaami, klonatsepaami, felbamaatti, okskarbatsepiini ja sultiaami voivat hidastaa fenytoiinin eliminaatiota. Valproiinihapon vaikutukset fenytoiinin farmakokinetiikkaan voivat vaihdella potilaasta toiseen. Fenytoiinin ja muiden epilepsialääkkeiden yhteiskäytössä suositellaan pitoisuusmäärittäyksiä.

##### *Bentsodiatsepiinit*

Klordiatsepoksidi voi kohottaa fenytoiinipitoisuutta osalla potilaista. Diatsepaamin vaikutukset fenytoiinipitoisuuksiin ovat vaihtelevia ja yleensä vähäisiä.

##### *Depressiolääkkeet*

Antidepressanteista fluoksetiini, fluvoksamiini, norfluoksetiini, sertraliini ja viloksatsiini hidastavat merkittävästi fenytoiinin metaboliaa altistaen toksisuudelle. Maprotiiliini ja klomipramiini voivat muiden antidepressanttien tavoin alentaa kouristuskyynystä mutta niillä ei ole farmakokineettistä yhteisvaikutusta fenytoiinin kanssa. Paroksetiinin tai sitalopraamin kanssa yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

##### *Antibiootit*

Kloramfenikoli, ioniatsidi, metronidatsoli, sulfadiatsiini ja sen trimetopriimikombinaatio, sulfametiatsoli, sulfametoksatsoli-trimetopriimikombinaatio, sulfafenatsoli ja trimetopriimi hidastavat fenytoiinin metaboliaa. Fenytoiinin ja sulfametoksatsoli-trimetopriimin yhteiskäytöstä on raportoitu yksittäisiä toksisia maksareaktioita. Siprofloksasiini ja rifampisiini voivat nopeuttaa fenytoiinin metaboliaa ja altistaa kouristuksille yhteiskäytössä. Doksisykliini voi häiritä fenytoiinin pitoisuusmäärittäyksiä. Fenytoiinin pitoisuus voi nousta käytettäessä samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

##### *Antimykootit*

Flukonatsoli ja mikonatsoli hidastavat voimakkaasti fenytoiinin maksametaboliaa altistaen toksisuudelle. Vorikonatsoli voi myös nostaa fenytoiinin pitoisuutta. Ketokonatsolin kanssa yhteisvaikutukset ovat vähemmän todennäköisiä kuin muiden atsoliantimykoottien kanssa.

##### *Kalsiumsalpaajat*

Isradipiinin kanssa yhteiskäytöstä on raportoitu fenytoiinin toksisuutta. Diltiatseemi ja verapamiili voivat kohottaa fenytoiinipitoisuutta.

##### *Antikoagulantit*

Antikoagulanttien ja fenytoiinin yhteiskäytössä suositellaan huolellista INR-seurantaa ja fenytoiinin



pitoisuusmäärityksiä. Dikumaroli tai fenprokumoni ja fenytoiini inhiboivat toistensa maksametabolialia. Varfariini ja fenytoiini syrjäyttävät toisiaan plasman proteiinisidoksista ja molempien lääkkeiden vaikutuksen vaihtelut voivat olla yllättäviä.

#### *Rytmihäiriölääkkeet*

Amiodaroni hidastaa voimakkaasti fenytoiinin maksametabolialia. Vaikutus on erittäin pitkäkestoinen amiodaronin hitaan eliminaation vuoksi. Propranololi heikentää maksan verenkiertoa ja hidastaa fenytoiinin metabolialia.

#### *Statiinit*

Fluvastatiini hidastaa fenytoiinin metabolialia ja altistaa toksisuudelle.

#### *Tulehduskipulääkkeet*

Fenyylimbutatsoni ja atsapropatsoni hidastavat voimakkaasti fenytoiinin eliminaatiota altistaen toksisuudelle. Asetyyilisalisyylihappo voi suurina annoksina syrjäyttää fenytoiinia plasman proteiinisidoksista, mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä. Ibuprofeeni voi häiritä fenytoiinin pitoisuusmäärityksiä.

#### *Vatsalääkkeet*

Simetidiini ja lievemmin ranitidiini hidastavat fenytoiinin maksametabolialia altistaen toksisuudelle. Myös omepratsoli ja esomepratsoli hidastavat hieman fenytoiinin metabolialia. Sukralfaatin samanaikainen anto heikentää fenytoiinin imeytymistä n. 20 %, joten lääkkeet tulee annostella eri aikoina.

#### *Diabeteslääkkeet*

Oraalisista diabeteslääkkeistä tolbutamidi voi syrjäyttää fenytoiinia plasman proteiinisidoksista altistaen potilasta ohimenevästi fenytoiinin toksisuudelle, mutta muuten fenytoiini nopeuttaa tolbutamidinkin eliminaatiota ja heikentää sen tehoa.

#### *Tiklopidiini*

Tiklopidiini hidastaa voimakkaasti fenytoiinin maksametabolialia altistaen toksisuudelle.

#### *Disulfiraami*

Disulfiraami hidastaa fenytoiinin metabolialia altistaen toksisuudelle.

#### *Allopurinoli*

Allopurinoli hidastaa fenytoiinin eliminaatiota.

#### *Diatsoksidi*

Diatsoksidi syrjäyttää fenytoiinia plasman proteiinisidoksista ja nopeuttaa fenytoiinin eliminaatiota.

#### *Mäkikuisma*

Mäkikuisma indusoi fenytoiinin metabolialia ja voi laskea fenytoiinin pitoisuutta.

#### *Tsafirlukasti*

Tsafirlukasti voi hidastaa fenytoiinin metabolialia ja altistaa toksisuudelle.

#### *Syöpälääkkeet*

Syöpälääkkeistä ja immunosuppressanteista sisplatiinia sisältävien sytostaattihoidojen (sisplatiini-adriamysiini, sisplatiini-bleomysiini, sisplatiini-karmustiini), karboplatiinin ja vinblastiinia sisältävien sytostaattihoidojen (sisplatiini-vinblastiini-bleomysiini, karmustiini-vinblastiini-metotreksaatti) on havaittu heikentävän fenytoiinin imeytymistä. Doksifluridiini, kapesitabiini ja tegafuuri sekä niiden farmakologisesti aktiivinen metaboliitti fluorourasiili voivat hidastaa fenytoiinin maksametabolialia altistaen toksisuudelle.

#### *HIV-lääkkeet*

HIV-proteaasi-inhibiittorit voivat vaikuttaa fenytoiinin metaboliaan yllättävästi, joten pitoisuusmäärittämisä suositellaan yhteiskäytössä. Nelfinaviirin on kuvattu yksittäistapauksessa alentaneen seerumin fenytoiinipitoisuutta. Muista HIV-lääkkeistä delavirdiini ja efavirenssi, mutta ei nevirapiini, voivat hidastaa fenytoiinin metaboliaa *in vitro* -havaintojen perusteella.

#### Muut yhteisvaikutukset

##### *Valproaatti*

Fenytoiinin ja valproaatin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt valproaattiin liittyvän hyperammonemian lisääntynyt riski. Näillä kahdella lääkkeellä samanaikaisesti hoitoa saavia potilaita pitää seurata hyperammonemian oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

##### *Asetatsoliamidi*

Asetatsoliamidi lisää kalsiumin eritystä virtsaan käytettynä fenytoiinin kanssa. Tämä voi vaikuttaa osteomalasian kehittymiseen.

##### *Trimetopriimi*

Trimetopriimi on heikko foolihappoantagonisti ja se voi pahentaa fenytoiinin indusoimaa foolihapon puutetta.

##### *Kalsiumsalpaajat*

Eräiden kalsiumsalpaajien (nifedipiini, diltiatseemi, verapamiili, amlodipiini) kuten fenytoiininkin käyttöön liittyy ienhyperplasian riski.

##### *Siklosporiini*

Siklosporiinin kuten fenytoiininkin käyttöön liittyy ienhyperplasian riski.

##### *Vitamiinit*

Fenytoiini muuttaa foolihapon fysiologiaa ja alentaa seerumin ja punasolujen folaattipitoisuutta. Potilas voi altistua makrosytääriseksi anemialle. Foolihapposupplementaatio indusoi fenytoiinin maksametaboliala. Myös B<sub>6</sub>-vitamiinin fysiologia muuttuu fenytoiinin vaikutuksesta ja yhdessä foolihapon puutteen kanssa potilas voi altistua homokysteinemialle. D-vitamiinin fysiologia muuttuu niin ikään fenytoiinin vaikutuksesta altistaen potilaan kalsiummetabolian häiriöille ja osteomalasialle. Fenytoiini vaikuttaa myös A-vitamiinin fysiologiaan heikentäen trans- ja 13-cis -retinaattien synteesiä, minkä epäillään olevan fenytoiinin teratogeenisuuden mekanismi fenytoiinin foolihapon fysiologiaan kohdistuvien vaikutusten ohella.

##### *Alkoholi*

Akuutti alkoholin nauttiminen ja fenytoiinilääkitys lisäävät toistensa keskushermostovaikutuksia. Etanolin krooninen käyttö indusoi maksametaboliala ja voi heikentää fenytoiinin tehoa. Mahdollisen maksakirroosin kehittyttyä fenytoiinin teho voimistuu metabolian hidastumisen seurauksena.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Fenytoiini läpäisee ihmisen istukan.

Fenytoiinille altistuminen ennen syntymää voi lisätä synnynäisten epämuodostumien ja muiden kehitykseen liittyvien haittavaikutusten riskiä. Raskaudenaikaiseen fenytoiinialtistukseen liittyy ihmisellä 2–3-kertainen vakavien epämuodostumien esiintyvyys verrattuna yleiseen väestöön, jossa esiintyvyys on 2–3 %. Fenytoiinia raskauden aikana käyttäneille epilepsiaa sairastaville naisille syntyneillä lapsilla on raportoitu epämuodostumia, kuten suu-kasvohalkioita, sydänvikoja, kallo- ja kasvovikoja, kynsien ja sormien/varpaiden hypoplasiaa ja kasvun poikkeavuuksia (mukaan lukien mikrokefaliaa ja syntymää edeltävää kasvuvajetta), joko erillisinä tai osana sikiön hydantoinioireyhtymää. Lapsilla, joiden äiti sairastaa epilepsiaa ja on raskauden aikana käyttänyt fenytoiinia joko pelkästään tai yhdistelmänä muiden epilepsialääkkeiden kanssa, on raportoitu

hermoston kehityshäiriöitä. Fenytoiinille raskauden aikana altistuneilla lapsilla tehdyt hermoston kehityshäiriöitä koskeneet tutkimukset ovat ristiriitaisia eikä riskiä voida sulkea pois. Lapsilla, joiden äiti on saanut fenytoiinia raskauden aikana, on ilmoitettu myös maligniteetteja (mm. neuroblastoomaa).

Hydantin-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei muiden soveltuvien hoitovaihtoehtojen tarkan harkinnan perusteella hyötyjen katsota olevan riskejä suuremmat. Naisille pitää kertoa kattavasti raskaudenaikaiseen fenytoiinin käyttöön liittyvistä riskeistä ja heidän pitää ymmärtää nämä riskit.

Jos riskien ja hyötyjen tarkan arvioinnin perusteella ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ja Hydantin-hoitoa jatketaan, on käytettävä pienintä tehokasta fenytoiiniannosta. Tällöin on huomioitava, että lääkkeen annosta voi olla tarpeen muuttaa seerumin fenytoiinipitoisuuden pitämiseksi hoitotasolla, sillä fenytoiinin puhdistuma kasvaa raskauden aikana. Äidin raskaudenaikainen fenytoiinin käyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle verenvuotoa, mikä voidaan ehkäistä K-vitamiinilla.

Jos nainen suunnittelee raskautta, ennen hedelmöitymistä ja ehkäisyn käytön lopettamista on pyrittävä siirtymään vaihtoehtoiseen hoitoon. Jos nainen tulee raskaaksi fenytoiinia käyttäessään, hänelle on annettava lähete erikoislääkärin vastaanotolle, jotta fenytoiinihoito arvioidaan uudelleen ja muita hoitovaihtoehtoja harkitaan.

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Hydantin-valmistetta ei pidä käyttää naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos sopivien vaihtoehtoisten hoitojen tarkan harkinnan jälkeen mahdollisten hyötyjen arvioidaan olevan riskejä suuremmat. Naiselle pitää kertoa kattavasti sikiön mahdollisesta vahingoittumisen riskistä, jos fenytoiinia käytetään raskauden aikana, ja siten raskauden suunnittelun tärkeydestä, ja naisen pitää ymmärtää nämä tiedot. Ennen Hydantin-hoidon aloittamista naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on harkittava raskaustestin tekemistä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Hydantin-valmiste voi entsyymi-induktion vuoksi aiheuttaa hormonaalisen ehkäisyn tehon häviämisen, joten naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään muita tehokkaita ehkäisymenetelmiä (ks. kohta 4.5). Vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (kuten kierukkaa) tai kahta täydentävää ehkäisymenetelmää, mukaan lukien estemenetelmää, pitää käyttää. Ehkäisymenetelmää valittaessa kussakin tapauksessa pitää arvioida yksilöllinen tilanne ja keskustella potilaan kanssa.

#### Imetys

Fenytoiinin pitoisuus rintamaidossa on 20–50 % samanaikaisesta pitoisuudesta seerumissa. Mikäli pitoisuus seerumissa on hoitotasolla, lapsen rintamaidosta saamalla fenytoiinimäärällä ei ole kliinistä merkitystä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Hydantin-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lääkitystä aloitettaessa potilaan tulisi pidättäytyä moottoriajoneuvon kuljettamisesta ja vaarallisten koneiden käyttämisestä, kunnes lääkkeen yksilölliset vaikutukset ovat selvinneet.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Tavallisia (yli 1 %:lla potilaista esiintyviä) fenytoiinin haittavaikutuksia ovat väsymys, huimaus, ataksia, nystagmus, vapina, allerginen ihottuma, ikenien liikakasvu, hirsutismi ja maksa-arvojen nousu. Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja annoksesta riippuvaisia. Neurotoksisten oireiden (tokkuraisuus, dysartria, vapina, ataksia ja kognitiiviset häiriöt) todennäköisyys kasvaa fenytoiinipitoisuuden ylittäessä 20 mikromol/l. Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia fenytoiinipitoisuuden ollessa alle 100 mikromol/l.

Pitkään fenytoinia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla fenytoini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

### Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Agranulosytoosi, leukopenia, trombosytopenia, aplastinen tai megaloblastinen anemia		Lymfadenopatia, punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen / anafylaksiaa muistuttava reaktio, yliherkkysoireyhtymä*
Umpieritys		Hyperglykemia		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Osteomalasia	
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus		
Hermosto	Väsymys, ataksia, nystagmus, huimaus, vapina	Perifeerinen neuropatia, kognitiiviset häiriöt		
Sydän		Sinus-eteiskatkos, eteiskammiokatkos		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ienhyperplasia			
Maksa ja sappi	Maksan transaminaasiarvojen kohoaminen			Toksinen maksatulehdus, maksasoluvaurio
Iho ja ihonalainen kudos	Allerginen ihottuma, hirsutismi		Vakavat ihoreaktiot Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)	Eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS; ks. kohta 4.4)

			(ks. kohta 4.4); systeeminen lupus erythematosus	
Tutkimukset	Seerumin folaattipitoisuuden aleneminen			

\*Yliherkkyysoireyhtymän oireita ovat mm. ihottuma, kuume, imusolmukkeiden turpoaminen, eosinofilia, interstitiaalinen nefriitti ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Fenytoiinin haittavaikutusprofiili on yleisesti ottaen samanlainen lapsilla ja aikuisilla. Ienhyperplasiaa esiintyy useammin lapsilla ja potilailla, joilla on huono suuhygienia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

#### Toksisuus

Suun kautta annettu fenytoiini imeytyy melko hitaasti, mutta lähes täydellisesti. Toksinen annos on n. 20 mg/kg. Myrkytysoireita ilmenee yleensä pitoisuuden ollessa yli 100 µmol/l (25 mg/l). Aikuiselle 10 g on aiheuttanut keskivaikean intoksikaation ja 7 g on aiheuttanut vaikean intoksikaation ja pikkuaivoatrofian. Letaali intoksikaatio on seurannut 2 g annoksesta 4 ½ - ja 7-vuotiaille lapsille. Akuutin yliannostelun aiheuttamat kuolemantapaukset ovat hyvin harvinaisia.

#### Oireet

Nystagmus, ataksia, hyperrefleksia, sekavuus, oksentelu, hallusinaatiot, tajuttomuus, kouristukset, aivoödeema, joskus verenpaineen lasku tai hypoglykemia.

#### Hoito

Fenytoiinimyrkytyspotilaalle täytyy antaa tavanomaista supportiivista hoitoa. Toistetusti annettu lääkehiili saattaa vähentää fenytoiinin imeytymistä. Kouristuksiin tarvittaessa diatsepaami. Mahahuuhtelua voidaan harkita tapauskohtaisesti. Hemoperfuusion, hemodialyysin ja peritoneaalidialyysin ei yleensä katsota kannattavan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, hydantoiini johdokset. ATC-koodi: N03AB02.

#### Vaikutusmekanismi

Fenytoiinin on todettu vaikuttavan antiepileptisesti sekä yleistyneen että paikallisalkuisen epilepsian koe-eläinmalleissa. Fenytoiini näyttää pikemminkin ehkäisevän epileptisten purkausten leviämistä kuin estävän niiden syntyä. Lääke ei niinkään nosta kouristuskyynnystä vaan stabiloi sitä. Fenytoiini sitoutune neuronien solukalvon spesifeihin reseptoreihin. Sen tärkeimpänä vaikutusmekanismina

pidetään jänniteherkkien natriumionikanavien inhibiittoa. Tämä estää nopeiden potentiaalien leviämistä aksoneita pitkin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Fenytoiini on ollut laajassa käytössä vuodesta 1938 asti.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Suun kautta annettu fenytoiini imeytyy melko hitaasti, mutta lähes täydellisesti (85–95 %). Ruualla ei ole merkittävää vaikutusta sen imeytymiseen. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan yleensä 2–4 tunnin kuluttua. Puoliintumisaika vaihtelee välillä 7–60 h (keskimäärin  $22 \pm 9$  h) ja kasvaa annoksen kasvaessa. Tasapainotilan saavuttamiseen tarvitaan 2–9 vrk.

#### Jakautuminen

Fenytoiinin jakautumistilavuus on luokkaa 0,5–0,7 l/kg. Pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä ja syljessä on n. 10 % pitoisuudesta plasmassa. Pitoisuus aivoissa on yleensä samaa luokkaa kuin plasmassa. Lääkkeestä n. 90–93 % on sitoutuneena plasman proteiineihin. Sitoutuminen on vähäisempää hyvin nuorilla, vanhuksilla ja maksan tai munuaisten vajaatoiminnassa.

#### Biotransformaatio

Valtaosa fenytoiinista poistuu elimistöstä maksassa tapahtuvan metabolian kautta, ja vain 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Fenytoiinin hydroksylaatiota päämetaboliitiksi 5-p-hydroksifeny-5-fenylihydantoiniksi katalysoivat lähinnä sytokromi P450 -isoentsyymit CYP 2C9 ja CYP 2C19, joiden induktio tai inhibiitio vaikuttavat huomattavasti fenytoiinin farmakokinetiikkaan.

#### Eliminaatio

Suurin osa metaboliiteista eritetään virtsaan, ja vain alle 15 % poistuu elimistöstä ulosteiden mukana. Fenytoiinin aineenvaihduntatuotteet eivät ilmeisesti ole aktiivisia. Fenytoiinin kokonaispuhdistuma vaihtelee välillä 0.008–0.055 l/h/kg.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Helposti saturoituvan eliminaation vuoksi fenytoiinin kinetiikka on epälineaarista jo tavanomaisilla terapeuttisilla pitoisuuksilla.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Fenytoiini on voimakas maksaentsyymien induktori (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, UGP-UDP-glukuronosyyliitransferaasi) ja tästä johtuen fenytoiini vaikuttaa merkittävästi monien muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Näyttää fenytoiinin merkittävästä mutageenisesta vaikutuksesta ei ole, mutta lääkkeen on osoitettu olevan teratogeenista. Rotille ja hiirille raskauden 10. ja 14. vuorokauden välillä annettu fenytoiini on lisännyt alkion epämuodostumariskiä (mm. huulihalkio, kitalakihalkio, hydronefroosi, hydrokefalus). Vaikutusmekanismeiksi epäillään mm. fenytoiinin vaikutuksia foolihapon ja retinoidien fysiologiaan. Ristiriitaisia käsityksiä on siitä, aiheuttaako fenytoiinin krooninen yliannostus koe-eläimillä pikkuaivojen Purkinjen solujen degeneraatiota.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Liivate

Magnesiumstearaatti

## **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3. Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki. 100 tablettia.

## **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

3112

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.3.1966  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.10.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hydantin 100 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fenytoin 100 mg/tablett.

Hjälpämne med känd effekt: 1 tablett innehåller 95 mg laktos (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund, platt, korsskårad tablett med fasade kanter, diameter 10 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi: särskilt vid generaliserade tonisk-kloniska anfall och partiella anfall. Fenytoin är inte verksamt vid absensepilepsi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Doseringen är individuell och bestäms enligt det terapeutiska svaret och fenytoinkoncentrationen i serum. Referensvärdet för koncentrationen vid behandling av epilepsi är vanligtvis 40–80 mikromol/l (10–20 mg/l), men för en del patienter finns den terapeutiska koncentrationen ytterom detta referensintervall. Den effektiva koncentrationen varierar mellan patienter. Den effektiva koncentrationen kan även variera för samma patient vid olika tidpunkter.

##### *Vuxna*

Hos vuxna uppnås vanligtvis en fenytoinkoncentration i serum inom referensintervallet med dygnsdosen 200–400 mg (3–5 mg/kg/dygn) fördelat på två doser. Medicineringen kan inledas med doseringen 100 mg x 2 och läkemedelsdosen kan höjas enligt koncentrationsbestämningarna. Den första koncentrationsbestämningen utförs 2–4 veckor efter att medicineringen har inletts och nästa utförs ca 2 veckor efter dosjustering. Om koncentrationen är under 10 mikromol/l kan dygnsdosen vanligtvis höjas med 100 mg. Om koncentrationen är 10–15 mikromol/l kan dygnsdosen vanligtvis höjas med 50 mg. Om koncentrationen är över 15 mikromol/l kan även små höjningar (30 mg) av dygnsdosen leda till toxiska symtom på grund av läkemedlets icke-linjära farmakokinetik och mättad metabolism. Den kliniska utvärderingen av effekten avgör vilken fenytoinkoncentration i serum som är optimal för patienten (se avsnitt 4.9). Dostitreringen sker lättast om fenytoin används som monoterapi.



### *Äldre patienter*

Hos äldre patienter kan bindningen av fenytoin till plasmaproteiner försvagas och elimineringen bli långsammare och därmed är behandlingsdoserna vanligtvis lägre än de som beskrivits ovan.

### *Pediatrisk population*

Elimineringen av fenytoin är relativt snabbare hos barn än hos vuxna och därmed är den rekommenderade dosen 4–8 mg/kg/dygn fördelat på två doser. Uppföljning av behandlingen sker enligt samma principer som hos vuxna.

### *Njursvikt*

Vid njursvikt blir elimineringen av fenytoin endast något långsammare. Fenytoinkoncentrationen i serum ska ändå följas noggrant.

### *Leversvikt*

Vid leversvikt blir elimineringen av fenytoin signifikant långsammare. Fenytoinkoncentrationen i serum ska följas noggrant.

### Administreringssätt

Det rekommenderas att fenytoin-tabletterna tas tillsammans med måltid för att undvika magirritation. Mat påverkar inte absorptionen av tabletterna.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Akut intermitterent porfyri.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Fertila kvinnor

Fenytoin kan orsaka fosterskador vid administrering till en gravid kvinna. Exponering för fenytoin under fosterstadiet kan öka riskerna för allvarliga medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen (se avsnitt 4.6).

Hydantin ska inte användas av fertila kvinnor såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter noggrant övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.

Innan behandling med fenytoin påbörjas hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas.

Fertila kvinnor ska vara fullständigt informerade om den potentiella risken för fostret vid behandling med fenytoin under graviditet.

Fertila kvinnor ska få rådgivning avseende nödvändigheten att tala med läkare så snart de planerar att bli gravida. Detta för att diskutera byte till alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Fertila kvinnor ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar fenytoin.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under en månad efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan Hydantin orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.5 och 4.6).

### Allvarliga hudreaktioner

I samband med användning av fenytoin har livshotande hudreaktioner, såsom Stevens–Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) rapporterats. De nämnda hudbiverkningarna har

särskilt observerats i samband med intrakraniell strålbehandling och relaterad kortikosteroidbehandling hos patienter som använder fenytoin (se avsnitt 4.8). Patienterna ska informeras om symtom på hudreaktionerna och noggrant övervakas med avseende på hudreaktioner. Den största risken för SJS och TEN är under de första behandlingsveckorna. Om symtom på SJS eller TEN (t.ex. förvärrade utslag som ofta är associerat med blåsor eller slemhinneskador) uppkommer ska fenytoinbehandlingen avbrytas. Bäst slutresultat för att kontrollera symtom på SJS och TEN uppnås med en tidig diagnos och omedelbar utsättning av den misstänkta läkemedelsbehandlingen. Snabbt avbrytande av läkemedelsanvändningen leder ofta till bättre prognos. Om SJS eller TEN utvecklats hos patienten i samband med användning av fenytoin, får patienten aldrig använda fenytoin igen.

Allel HLA-B\*1502 kan hos patienter av hankinesiskt eller thailändskt ursprung ha ett samband med en ökad risk för att utveckla allvarliga hudreaktioner (SJS) vid behandling med fenytoin. Om dessa patienter är kända för att vara positiva för allelen HLA-B\*1502, ska fenytoin endast användas om nyttan med behandlingen bedöms överväga de möjliga riskerna.

I den kaukasiska och japanska populationen är förekomsten av allelen HLA-B\*1502 mycket sällsynt, vilket gör det omöjligt att utvärdera risken i denna population på basis av den tillgängliga datan.

Enligt litteraturdata kan mörkhyade patienter ha en ökad risk för överkänslighetsreaktioner, inklusive utslag, SJS och TEN.

I fallkontrollerade, genomtäckande associationsstudier på taiwanesiska, japanska, malaysiska och thailändska patienter har man identifierat en ökad risk för allvarliga hudbiverkningar (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions) hos bärare av CYP2C9\*3-varianten med nedsatt funktion.

Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) utgör en allvarlig överkänslighetsreaktion, där symtomen är utslag, feber, lymfkörtelförstoring och funktionsstörningar i de inre organen. Fall av DRESS-syndrom har uppkommit hos patienter som använder fenytoin.

Korskänslighet har observerats mellan fenytoin och andra aromatiska antiepileptika (karbamazepin, lamotrigin, oxkarbazepin och fenobarbital). Försiktighet ska iakttas om ett läkemedel som tillhör denna läkemedelsgrupp har orsakat hudreaktioner hos patienten.

#### Överkänslighetssyndrom mot antikonvulsiva läkemedel och levertoxicitet

Överkänslighetssyndrom mot antikonvulsiva läkemedel är ett sällsynt läkemedelsinducerat syndrom som påverkar flera organ, som möjligtvis kan vara dödligt och som är kopplat till användningen av antikonvulsiva läkemedel, även fenytoin. Feber, hudsymtom, lymfadenopati och patologiska effekter som påverkar flera organ kan uppkomma under de 2–4 första behandlingsveckorna, men syndromet har även rapporterats hos patienter som behandlats med antikonvulsiva läkemedel under 3 månader eller längre. Mekanismen bakom syndromet är okänt. Detta överkänslighetssyndrom är ofta förknippat med levertoxicitet. Därtill har akut levertoxicitet rapporterats, inklusive akut leversvikt, ikterus, hepatomegali och förhöjda transaminasvärden i serum. Tillfrisknande från akut levertoxicitet kan ske snabbt, men dödsfall har även förekommit.

Fenytoinbehandlingen ska omedelbart avbrytas om tecken på akut levertoxicitet uppkommer och behandlingen får inte inledas på nytt. Leukocytos, eosinofili och artralgi kan även förekomma.

Även om överkänslighetsreaktioner är sällsynta så kan de förekomma oftare hos mörkhyade patienter, immunsupprimerade patienter samt hos patienter som tidigare haft detta syndrom eller där det förekommit i släkten. Syndromet är även allvarligare hos individer som tidigare varit känsliga. Om överkänslighetssyndrom mot antikonvulsiva läkemedel konstateras hos patienten ska administreringen av fenytoin avbrytas och patienten ska få lämplig behandling som stödjer de vitala funktionerna.

#### Lymfadenopati

Administreringen av fenytoin har förknippats med (lokaliserad eller generaliserad) lymfadenopati, inklusive benign hyperplasi av lymfkörtlarna, pseudolymfom, lymfom och Hodgkins lymfom, även om orsakssambandet inte har fastställts. Därför är det viktigt att utesluta andra typer av sjukdomar i

lymfkörtlarna innan fenytoinbehandlingen avbryts. Som en del av överkänslighetssyndromet som beskrivs ovan kan lymfkörtelsymtom uppkomma och i samband med dem eventuella symtom och tecken som liknar serumsjuka, såsom feber, utslag och leversymtom. Långsiktig uppföljning är nödvändigt vid alla fall av lymfadenopati och alla ansträngningar ska göras för att uppnå anfallskontroll med något alternativt antiepileptiskt läkemedel.

#### Suicidtankar och -beteende

Suicidtankar och -beteende har rapporterats hos patienter som använder antiepileptika oberoende av läkemedlets användningsområde. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade studier med antiepileptika visade en något ökad risk för suicidtankar och -beteende. Mekanismen för den ökade risken är okänd och en eventuell riskökning kan inte uteslutas hos patienter som använder Hydantin-tabletter.

Patienter ska övervakas för tecken på suicidtankar och -beteende och behovet av lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och deras anhöriga) ska rådas att kontakta läkare om suicidtankar eller -beteende förekommer.

#### Alkoholanvändning

Vid dosering av fenytoin ska eventuella förändringar i farmakokinetiken för fenytoin associerade med alkoholanvändning beaktas (se avsnitt 4.5).

#### Lever- eller njursvikt

Hydantin-tabletter ska användas med försiktighet hos äldre samt hos patienter med lever- eller njursvikt (se avsnitt 4.2).

#### Laboratorietester

På grund av det smala terapeutiska koncentrationsintervallet och att metabolismen lätt kan mättas så kan till och med små förändringar i fenytoindosen och kinetiken, t.ex. på grund av leversjukdom eller annan samtidig medicinering, leda till signifikanta förändringar i fenytoinkoncentrationen. Därför är bestämningar av fenytoinkoncentrationen i serum nödvändiga. Fenytoin kan i sin tur påverka koncentrationen av andra läkemedel, vilket särskilt ska beaktas för läkemedelssubstanser med smal terapeutisk bredd (se avsnitt 4.5). Det finns även skäl att följa blodbilden och levervärden under fenytoinbehandlingen.

Fenytoin förändrar inte TSH-svaret i TRH-stimulerings tester. Förutom klinisk utvärdering rekommenderas endast TSH-bestämningar som behandlingsuppföljning hos patienter som använder levotyroxin. Fenytoin stör tolkningen av dexametason- och metyraponprover genom att försvaga de fysiologiska effekterna för de båda föreningarna (se avsnitt 4.5).

Vid samtidig användning av antikoagulantia och fenytoin rekommenderas noggrann INR-uppföljning och bestämningar av fenytoinkoncentrationen (se avsnitt 4.5).

#### Diabetes

Fenytoin kan orsaka hyperglykemi genom att hämma frisättningen av insulin, vilket ska beaktas vid behandling av patienter med typ 2-diabetes. Fenytoin kan även försämra effekten av orala läkemedel mot hyperglykemi (se avsnitt 4.5).

#### CYP2C9-metabolism

Fenytoin metaboliseras av cytokrom P450-enzymet CYP2C9. Patienter som är bärare av CYP2C9\*2- eller CYP2C9\*3-varianterna med nedsatt funktion (intermediära eller långsamma metaboliserares av CYP2C9-substrat) kan löpa risk för ökade plasmakoncentrationer av fenytoin och därpå följande toxicitet. Hos patienter som är kända bärare av CYP2C9\*2- eller CYP2C9\*3-allelerna med nedsatt funktion rekommenderas noggrann monitorering av den kliniska effekten. Monitorering av fenytoinkoncentrationerna i plasma kan bli nödvändig.

#### Övriga

Fenytoin kan orsaka eller förvärra absenser och myokloniska anfall.

Långvarig behandling med höga behandlingsdoser kan leda till cerebellär degeneration. Långvarig behandling kan speciellt hos barn orsaka kognitiva störningar. Utvecklingen av perifer neuropati har även rapporterats i samband med långvarig fenytoinbehandling (se avsnitt 4.8).

Fenytoin kan orsaka gingival hyperplasi, särskilt hos barn. Detta kan undvikas genom att ta väl hand om tandhygien (se avsnitt 4.5 och 4.8).

En långvarig (varaktighet över 6 månader) fenytoinbehandling kan orsaka D-vitaminbrist och i mycket sällsynta fall osteomalaci. Fenomenet har beskrivits hos individer där exponering för solljus har varit låg.

Fenytoin är en svag folsyraantagonist och utvecklingen av makrocytos eller makrocytär anemi är möjligt vid långvarig behandling (se avsnitt 4.5 och 4.8).

#### Utsättning av läkemedelsbehandlingen

En för snabb utsättning av fenytoinbehandlingen kan leda till ökade epilepsianfall. Om patientens epilepsibehandling helt ska avslutas, rekommenderas det att detta görs under 3–12 månader med stegvis reducering av läkemedelsdosen. Om medicineringen måste sättas ut snabbt ska detta göras i sjukhusmiljö.

#### Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

De farmakokinetiska interaktionerna med fenytoin förmedlas via följande mekanismer:

- fenytoin trängs undan från proteinbindningarna i plasma av andra läkemedel, vilket ökar den fria fraktionen av fenytoin – detta försnabbar antingen metabolismen av fenytoin (effekten försämras) eller mättar metabolismen vilket leder till ökade toxiska effekter av fenytoin
- fenytoin tränger undan andra läkemedel från proteinbindningarna i plasma och effekten av de andra substanserna kommer antingen förstärkas eller försvagas
- andra läkemedel fördröjer den mikrosomala CYP2C9 eller CYP2C19-katalyserade levermetabolismen av fenytoin, vilket kan öka de toxiska effekterna av fenytoin
- andra läkemedel inducerar den mikrosomala CYP2C9 eller CYP2C19-katalyserade levermetabolismen av fenytoin, vilket kan försvaga effekten av fenytoin
- induktion av de hepatiska mikrosomala CYP2C9-, CYP2C19- eller CYP3A-enzymerna som orsakas av fenytoin, försnabbar metabolismen av andra läkemedel och minskar deras effekt
- fenytoin orsakar induktion av hepatiskt mikrosomalt UGT, UDP-glukuronyltransferas
- försnabbar metabolismen av andra läkemedelssubstanser och försvagar deras effekt
- fenytoin mättar det hepatiska mikrosomala CYP2C9-enzymet vilket leder till långsammare metabolism av andra läkemedelssubstanser som metaboliseras via det enzymet och deras effekt förstärks
- annan eller okänd mekanism.

Därtill har fenytoin farmakodynamiska interaktioner med vissa andra läkemedelssubstanser.

Effekter av enzyminduktion och -inhibition ska beaktas då inducerande eller inhiberande läkemedel läggs till i patientens behandling eller då de sätts ut. Genetisk polymorfism gällande CYP2C9 och CYP2C19 inverkar på elimineringen av fenytoin och på sannolikheten att läkemedelsinteraktioner uppkommer. Vid samtidig användning av CYP2C9 eller CYP2C19-inhibitorer (bl.a. amiodaron, disulfiram, flukonazol, fluoxetin, fluvastatin, metronidazol, moklobemid, omeprazol, zafirlukast) ska särskild försiktighet iakttas om det är känt att patienten är en långsam metaboliserare.

## Effekter av fenytoin på koncentrationen av andra läkemedel

### *Antikonvulsiva läkemedel*

Fenytoin kan försnabba elimineringen av karbamazepin, klobazam, klonazepam, etosuximid, flunarizin, lamotrigin, den aktiva metaboliten av oxkarbazepin, fenobarbital, primidon, tiagabin, topiramet, valproinsyra, vigabatrin och zonisamid. Vid samtidig användning av fenytoin och andra antiepileptika rekommenderas koncentrationsbestämningar.

### *Bensodiazepiner*

Elimineringen av alprazolam, midazolam och triazolam försnabbas signifikant och effekten uteblir på grund av fenytoin. Elimineringen av diazepam och oxazepam försnabbas måttligt. Fenytoin försnabbar även metaboliseringen av buspiron. Fenytoin inducerar kraftigt levermetabolismen av zolpidem och försvagar dess effekt.

### *Antidepressiva läkemedel*

Fenytoin försnabbar metaboliseringen av mianserin, moklobemid, mirtazapin och sertralin signifikant.

### *Neuroleptika*

Elimineringen av klorpromazin, haloperidol, mesoridazin d.v.s. tioridazins farmakologiskt aktiva metabolit, klozapin, quetiapin och risperidon försnabbas på grund av fenytoin.

### *Antibiotika*

Vid samtidig användning försvagas effekten av doxycyklin och kan störa koncentrationsbestämningar av fenytoin.

### *Antimykotika*

Fenytoin försvagar kraftigt effekten av itraconazol. Fenytoin kan även orsaka en sänkning av plasmakoncentrationen för vorikonazol och posakonazol. Tillsammans med ketokonazol är risken för interaktioner mindre sannolik än tillsammans med andra azolantimykotika.

### *Losartan*

Fenytoin kan fördröja den metabola omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit och därmed försvaga den antihypertensiva effekten hos losartan.

### *Kalciumantagonister*

Elimineringen av amlodipin, felodipin, lerkanidipin, nifedipin, nilvadipin, nimodipin, nisoldipin och nitrendipin försnabbas och effekten försvagas på grund av fenytoin.

### *Antikoagulantia*

Vid samtidig användning av antikoagulantia och fenytoin rekommenderas noggrann INR-uppföljning och koncentrationsbestämning av fenytoin. Dikumarol eller fenprokumon och fenytoin inhiberar varandras levermetabolism. Warfarin och fenytoin tränger undan varandra från proteinbindningar i plasma och variationer i effekten av de båda läkemedlen kan vara överraskande.

Koncentrationen i serum och/eller effekter av andra orala antikoagulantia (tex. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban) kan minska vid samtidig användning med fenytoin.

### *Hjärtglykosider*

Fenytoin tränger undan digitoxin från proteinbindningar i plasma och förändrar därmed effekten och elimineringen av digitoxin. Metabolismen av digoxin blir snabbare på grund av fenytoin. Koncentrationsbestämningar rekommenderas.

### *Furosemid*

Fenytoin kan försvaga absorptionen från matsmältningskanalen och njurpåverkan av furosemid.

### *Antiarytmika*

Fenytoin försnabbar levermetabolismen av disopyramid, kinidin, mexiletin och propranolol.

### *Statiner*

Fenytoin försnabbar metabolismen av atorvastatin, lovastatin, cerivastatin och simvastatin och effekten försvagas.

### *Muskelrelaxantia*

Fenytoin orsakar försvagad effekt och förkortad verkningstid hos kompetitiva muskelrelaxantia (atrakurium, cisatrakurium, doxakurium, metokurin, mivakurium, pankuronium, pipekuron, rapakuron, rokuronium och vekuronium).

### *Paracetamol*

Den oxidativa metabolismen av paracetamol försnabbas under fenytoinbehandlingen och ökar den levertoxiska potentialen för läkemedlet.

### *Opiater*

Fenytoin försnabbar metabolismen av alfentanil, fentanyl, metadon och petidin och deras effekt kan försvagas. Syntesen av petidins toxiska metabolit norpetidin försnabbas.

### *Glukokortikoider*

Fenytoin inducerar en försnabbad metabolism av flera glukokortikoider (betametason, dexametason, hydrokortison, metylprednisolon, prednisolon och dess prekursor prednison). Fenytoin försnabbar även metabolismen av metyrapon (se avsnitt 4.4). Fenytoin försnabbar metabolismen av mineralkortikoiden fludrokortison.

### *Tyreoideahormoner*

Fenytoin försnabbar levermetabolismen av levotyroxin. Hos eutyreotiska patienter sänker fenytoin koncentrationen av T4, T4V, fT3, rT3 men inte T3 eller TSH i serum (se avsnitt 4.4). Vid hypotyreos blir metabolismen av fenytoin långsammare.

### *Antidiabetika*

Fenytoin försnabbar elimineringen av de orala diabetesläkemedlen glibenklamid, glimepirid, glipizid och repaglinid och effekten försvagas. Tolbutamid kan tränga undan fenytoin från proteinbindningar i plasma och utsätta patienten för övergående fenytointoxicitet, men annars försnabbar fenytoin även elimineringen av tolbutamid och försvagar dess effekt.

### *Preventivmedel*

Fenytoin försvagar effekten hos preventivmedel (piller och implantat). Preventivpiller som används tillsammans med fenytoin ska åtminstone innehålla 50 mikrog etinylöstradiol/dygn. På grund av försvagad effekt hos levonorgestrelimplantat är användningen av dessa kontraindicerat under fenytoinbehandlingen. Administreringsintervallet för medroxyprogesteronacetat-injektioner ska vara 10 veckor istället för 12 veckor under fenytoinbehandlingen.

### *Teofyllin*

Fenytoin inducerar och försnabbar kraftigt levermetabolismen av teofyllin. Koncentrationsbestämningar rekommenderas. Teofyllin kan störa koncentrationsbestämningar av fenytoin.

### *Montelukast*

Enligt observationer *in vitro* kan fenytoin försnabba elimineringen av montelukast.

### *Tirilazad*

Fenytoin försnabbar metabolismen av tirilazad och dess farmakologiskt aktiva metabolit signifikant.

### *Cancerläkemedel*

Fenytoin försnabbar metabolismen av busulfan, docetaxel, etoposid, ifosfamid, irinotekan, paklitaxel, ciklosporin, tamoxifen, teniposid, toremifen, vinkristin, everolimus, sirolimus (=rapamycin),

takrolimus och erlotinib. Metabolismen av cyklofosfamid till dess farmakologiskt aktiva metabolit försnabbas.

#### *HIV-läkemedel*

Fenytoin försnabbar signifikant metabolismen av HIV-proteashämmarna indinavir, ritonavir och sakinavir. Fenytoin försnabbar även metabolismen av delavirdin och kan även försnabba metabolismen av efavirenz vilket minskar exponeringen för efavirenz signifikant.

#### *Lakosamid*

Samtidig användning med fenytoin kan orsaka minskad koncentration av lakosamid i serum och/eller minskad effekt.

#### *Tikagrelol*

Samtidig användning med fenytoin kan orsaka minskad koncentration av tikagrelol i serum och/eller minskad effekt.

#### Effekten av andra läkemedel på koncentrationen av fenytoin

##### *Antikonvulsiva läkemedel*

Karbamazepin, klobazam, klonazepam, felbammat, oxkarbazepin och sultiam kan fördröja elimineringen av fenytoin. Effekten av valproinsyra på farmakokinetiken av fenytoin kan variera mellan patienter. Vid samtidig användning av fenytoin och andra epilepsiläkemedel rekommenderas koncentrationsbestämningar.

##### *Bensodiazepiner*

Klordiazepoxid kan höja fenytoinkoncentrationen hos vissa patienter. Effekterna av diazepam på fenytoinkoncentrationen är varierande och vanligtvis små.

##### *Antidepressiva läkemedel*

Bland antidepressiva läkemedel sänker fluoxetin, fluvoxamin, norfluoxetin, sertralin och viloxazin signifikant metabolismen av fenytoin vilket utsätter för toxicitet. Maprotilin och klomipramin kan, liksom andra antidepressiva medel, sänka anfallströskeln men har ingen farmakokinetisk interaktion med fenytoin. Inga interaktioner har rapporterats med paroxetin eller citalopram.

##### *Antibiotika*

Kloramfenikol, isoniazid, metronidazol, sulfadiazin och dess trimetoprimkombination, sulfametiazol, sulfametoxazol-trimetoprimkombination, sulfafenazol och trimetoprim fördröjer metabolismen av fenytoin. Enstaka toxiska leverreaktioner har rapporterats vid samtidig användning av fenytoin och sulfametoxazol-trimetoprim. Vid samtidig användning kan ciprofloxacin och rifampicin försnabba metabolismen av fenytoin och utsätta för kramper. Doxycyklin kan störa koncentrationsbestämningar av fenytoin. Fenytoinkoncentrationen kan höjas vid samtidig användning med klaritromycin.

##### *Antimykotika*

Flukonazol och mikonazol fördröjer kraftigt levermetabolismen av fenytoin och utsätter för toxicitet. Vorikonazol kan även höja koncentrationen av fenytoin. Interaktioner tillsammans med ketokonazol är mindre sannolika än tillsammans med andra azolantimykotika.

##### *Kalciumantagonister*

Vid samtidig användning med isradipin har fenytointoxicitet rapporterats. Diltiazem och verapamil kan höja fenytoinkoncentrationen.

##### *Antikoagulantia*

Vid samtidig användning av antikoagulantia och fenytoin rekommenderas noggrann INR-uppföljning och koncentrationsbestämning av fenytoin. Dikumarol eller fenprokumon och fenytoin inhiberar varandras levermetabolism. Warfarin och fenytoin tränger undan varandra från proteinbindningar i plasma och variationer i effekten av de båda läkemedlen kan vara överraskande.

### *Antiarytmika*

Amiodaron fördröjer kraftigt levermetabolismen av fenytoin. Effekten är särskilt långvarig på grund av den långsamma elimineringen av amiodaron. Propranolol försämrar blodcirkulationen i levern och fördröjer metabolismen av fenytoin.

### *Statiner*

Fluvastatin fördröjer metabolismen av fenytoin och utsätter för toxicitet.

### *NSAID-läkemedel*

Fenylbutazon och azapropazon fördröjer kraftigt eliminering av fenytoin och utsätter för toxicitet. Acetylsalicylsyra kan vid höga doser tränga undan fenytoin från proteinbindningar i plasma, men detta har ingen klinisk relevans. Ibuprofen kan störa koncentrationsbestämningar av fenytoin.

### *Magmediciner*

Cimetidin och, i mindre utsträckning, ranitidin fördröjer levermetabolismen av fenytoin och utsätter för toxicitet. Även omeprazol och esomeprazol fördröjer något metabolismen av fenytoin. Samtidig administrering av sukralfat försvagar absorptionen av fenytoin med ca 20 % och läkemedlen ska administreras vid olika tidpunkter.

### *Antidiabetika*

Av orala antidiabetika kan tolbutamid tränga undan fenytoin från proteinbindningar i plasma och utsätta patienten för övergående fenytointoxicitet, men annars försnabbar fenytoin även elimineringen av tolbutamid och försvagar dess effekt.

### *Tiklodipin*

Tiklodipin fördröjer kraftigt levermetabolismen av fenytoin och utsätter för toxicitet.

### *Disulfiram*

Disulfiram fördröjer metabolismen av fenytoin och utsätter för toxicitet.

### *Allopurinol*

Allopurinol fördröjer elimineringen av fenytoin.

### *Diazoxid*

Diazoxid tränger undan fenytoin från proteinbindningar i plasma och försnabbar elimineringen av fenytoin.

### *Johannesört*

Johannesört inducerar metabolismen av fenytoin och kan sänka koncentrationen av fenytoin.

### *Zafirlukast*

Zafirlukast kan fördröja metabolismen av fenytoin och utsätta för toxicitet.

### *Cancerläkemedel*

Av cancerläkemedel och immunsuppressorer har cytostatikabehandlingar som innehåller cisplatin (cisplatin-adriamycin, cisplatin-bleomycin, cisplatin-karmustin), karboplastin och vinblastin (cisplatin-vinblastin-bleomycin, karmustin-vinblastin-metotrexat) observerats försvaga absorptionen av fenytoin. Doxifluridin, capecitabin och tegafur samt deras farmakologiskt aktiva metabolit fluorouracil kan fördröja levermetabolismen av fenytoin och utsätta för toxicitet.

### *HIV-läkemedel*

HIV-proteashämmare kan ha en överraskande inverkan på metabolismen av fenytoin och därmed rekommenderas koncentrationsbestämningar vid samtidig användning. Nelfinavir har i ett enskilt fall beskrivits sänka fenytoinkoncentrationen i serum. Av andra HIV-läkemedel kan delavirdin och efavirens, men inte nevirapin, fördröja metabolismen av fenytoin baserat på *in vitro* observationer.



## Övriga interaktioner

### *Valproat*

Samtidig administrering av fenytoin och valproat har förknippats med en ökad risk för valproatrelaterad hyperammonemi. Patienter som behandlas samtidigt med dessa två läkemedel ska monitoreras avseende tecken och symtom på hyperammonemi.

### *Acetazolamid*

Acetazolamid ökar utsöndringen av kalcium i urinen när det används tillsammans med fenytoin. Detta kan påverka utvecklingen av osteomalaci.

### *Trimetoprim*

Trimetoprim är en svag folsyraantagonist och kan förvärra fenytoininducerad folsyrabrist.

### *Kalciumantagonister*

Användningen av vissa kalciumantagonister (nifedipin, diltiazem, verapamil, amlodipin), liksom fenytoin, är förknippat med en risk för gingival hyperplasi.

### *Ciklosporin*

Användningen av ciklosporin, liksom fenytoin, är förknippat med en risk för gingival hyperplasi.

### *Vitaminer*

Fenytoin förändrar fysiologin för folsyra och sänker folatkoncentrationen i serum och i erytrocyterna. Patienten kan utsättas för makrocytär anemi. Folsyrasupplementering inducerar levermetabolism av fenytoin. Även fysiologin för B<sub>6</sub>-vitamin förändras på grund av fenytoin och tillsammans med folsyrabrist kan patienten utsättas för homocysteinanemi. Fenytoin förändrar även fysiologin för D-vitamin och utsätter patienten för störningar i kalciummetabolismen och osteomalaci. Fenytoin påverkar även fysiologin för A-vitamin och försvagar syntesen av trans- och 13-cis-retinater, vilket misstänks vara mekanismen för teratogeniciteten hos fenytoin utöver de effekter fenytoin har på folsyrans fysiologi.

### *Alkohol*

Akut alkoholintag och fenytoinbehandling ökar varandras effekter på det centrala nervsystemet. Kronisk användning av etanol inducerar levermetabolism och kan försvaga effekten av fenytoin. Efter utvecklingen av eventuell levercirros förstärks effekten av fenytoin till följd av långsammare metabolism.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Fenytoin passerar placenta hos människa.

Exponering för fenytoin under fosterstadiet kan öka riskerna för medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen. Hos människa är exponering för fenytoin under graviditet associerad med en förekomst av allvarliga missbildningar som är 2 till 3 gånger högre än hos befolkningen i övrigt, där förekomsten är 2–3 %. Missbildningar, såsom läpp-käk-gomspalt, hjärtfel, kraniofaciala defekter, underutvecklade naglar och fingrar och tillväxtrubbningar (inklusive mikrocefali och prenatal tillväxthämning), har rapporterats antingen enskilt eller som en del av fetalt hydantoin syndrom hos barn födda av kvinnor med epilepsi, som använt fenytoin under graviditeten. Utvecklingsneurologiska störningar har rapporterats hos barn till kvinnor med epilepsi, som använt fenytoin som enda läkemedel eller i kombination med andra antiepileptika under graviditeten. De studier som undersökt riskerna för utvecklingsneurologiska störningar hos barn som exponerats för fenytoin under graviditeten är motstridiga och en risk kan inte uteslutas. Maligniteter (bl.a. neuroblastom) har även rapporterats hos barn vars mödrar använt fenytoin under graviditeten.

Hydantin ska inte användas under graviditet såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om och förstå riskerna med att ta fenytoin under graviditet.

Om man efter en noggrann nytta-riskbedömning inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och behandlingen med Hydantin fortsätter, ska lägsta effektiva dos fenytoin användas. I detta fall ska det beaktas att läkemedelsdosen kan behöva justeras för att bibehålla fenytoinkoncentrationen i serum inom det terapeutiska intervallet, eftersom clearance av fenytoin ökar under graviditeten. Moderns användning av fenytoin under graviditeten kan orsaka blödning hos den nyfödda, vilket kan förebyggas med vitamin K.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska man på alla sätt försöka byta till lämplig alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel. Om en kvinna blir gravid medan hon tar fenytoin ska hon remitteras till specialistläkare för att ompröva behandlingen med fenytoin och överväga andra behandlingsalternativ.

#### Fertila kvinnor

Hydantin ska inte användas av fertila kvinnor såvida inte potentiell nytta bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om och förstå risken för potentiella fosterskador om fenytoin tas under graviditet, och därmed vikten av att planera en eventuell graviditet. Graviditetstest ska övervägas hos fertila kvinnor innan behandling med Hydantin påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under en månad efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan Hydantin orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.5). Minst en effektiv preventivmetod (såsom en intrauterin enhet) eller två kompletterande preventivmetoder inklusive en barriärmetod, ska användas. Genom att involvera patienten i diskussionen vid val av preventivmetod ska de individuella omständigheterna utvärderas i varje enskilt fall.

#### Amning

Koncentrationen av fenytoin i bröstmjolk är 20–50 % av den samtida koncentrationen i serum. Om koncentrationen i serum är inom behandlingsnivån är mängden fenytoin som barnet får från bröstmjölken inte kliniskt relevant.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Hydantin har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då medicineringen inleds bör patienten undvika att framföra motorfordon och använda farliga maskiner, tills de individuella effekterna av läkemedlet är kända.

### **4.8 Biverkningar**

Vanliga biverkningar (förekommer hos över 1 % av patienterna) av fenytoin är trötthet, yrsel, ataxi, nystagmus, tremor, allergiskt utslag, gingival hyperplasi, hirsutism och förhöjda levervärden. Biverkningarna är vanligtvis lindriga eller medelsvåra och dosberoende. Sannolikheten för neurotoxiska symtom (dåsighet, dysartri, tremor, ataxi och kognitiva störningar) ökar då fenytoinkoncentrationen överstiger 20 mikromol/l. Allvarliga biverkningar är sällsynta då fenytoinkoncentrationen är under 100 mikromol/l.

Hos patienter som använt fenytoin långvarigt har sänkt mineraltäthet i benen, osteopeni, osteoporos och frakturer rapporterats. Mekanismen genom vilken fenytoin påverkar benmetabolismen är okänd.

I tabellen nedan har biverkningarna listats enligt organsystem och frekvens.

Frekvensen för biverkningarna har definierats enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )  
 Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ )  
 Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )  
 Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )  
 Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )  
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1. Biverkningar**

Organsystem	Vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni, aplastisk eller megaloblastisk anemi		Lymfadenopati, isolerad aplasi av röda blodkroppar
Immunsystemet				Anafylaktisk / anafylaktoid reaktion, överkänslighetssyndrom*
Endokrina systemet		Hyperglykemi		
Metabolism och nutrition			Osteomalaci	
Psykiska störningar		Förvirring		
Centrala och perifera nervsystemet	Trötthet, ataxi, nystagmus, yrsel, tremor	Perifer neuropati, kognitiva störningar		
Hjärtat		Sinoatriellt block, AV-block		
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, gingival hyperplasi			
Lever och gallvägar	Förhöjda levertransamina svärden			Toxisk hepatit, hepatocellulär skada
Hud och subkutan vävnad	Allergiskt utslag, hirsutism		Allvarliga hudreaktioner Stevens–Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.4); systemisk lupus erythematosus	Eosinofiliskt utslag med systemiska symtom (DRESS; se avsnitt 4.4)
Undersökningar	Sänkta folat-koncentrationer i serum			

\*Symtom på överkänslighetssyndrom är bl.a. utslag, feber, svullnad av lymfkörtlar, eosinofili, interstitiell nefrit och leversvikt (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Biverkningsprofilen för fenytoin är vanligtvis liknande hos barn och vuxna. Gingival hyperplasi förekommer oftare hos barn och patienter med dålig munhygien.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Toxicitet

Oralt administrerad fenytoin absorberas ganska långsamt men nästan fullständigt. En toxisk dos är ca 20 mg/kg. Intoxikationssymtom uppträder vanligtvis då koncentrationen överstiger 100 µmol/l (25 mg/l). Hos vuxna har 10 g orsakat en medelsvår intoxikation och 7 g har orsakat en svår intoxikation samt cerebellär atrofi. En letal intoxikation har uppkommit efter en dos på 2 g till barn i åldern 4 ½ och 7 år. Dödsfall till följd av akut överdosering är mycket sällsynta.

### Symtom

Nystagmus, ataxi, hyperreflexi, förvirring, kräkningar, hallucinationer, medvetlöshet, kramper, hjärnödem, ibland blodtrycksfall eller hypoglykemi.

### Behandling

Patienter med fenytoinintoxikation ska ges vanlig stödjande behandling. Upprepad dosering av medicinskt kol kan minska absorptionen av fenytoin. Vid behov diazepam vid kramper. Ventrikelsköljning kan övervägas från fall till fall. Hemoperfusion, hemodialys och peritonealdialys anses vanligtvis inte vara fördelaktiga.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, hydantoinderivat. ATC-kod: N03AB02.

### Verkningsmekanism

Fenytoin har konstaterats verka antiepileptiskt vid både generaliserad och partiell epilepsi i försöksdjursmodeller. Fenytoin verkar snarare hämma spridningen av epileptiska urladdningar än hämma uppkomsten av dessa. Läkemedlet höjer inte heller anfallströskeln utan stabiliserar den. Fenytoin binder troligen till specifika receptorer på cellmembranet hos neuroner. Dess viktigaste verkningsmekanism anses vara hämning av spänningskänsliga natriumjonkanaler. Detta förhindrar att snabba potentialer sprids längs axonen.

### Klinisk effekt och säkerhet

Fenytoin har använts i stor utsträckning sedan år 1938.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Oralt administrerad fenytoin absorberas ganska långsamt men nästan fullständigt (85–95 %). Mat har ingen betydande inverkan på dess absorption. Maximal koncentration i serum uppnås vanligtvis inom 2–4 timmar. Halveringstiden varierar mellan 7–60 timmar (i medeltal 22 ± 9 timmar) och förlängs då dosen höjs. Steady state uppnås efter 2–9 dygn.

### Distribution

Distributionsvolymen för fenytoin är inom 0,5–0,7 l/kg. Koncentrationen i cerebrospinalvätskan och saliven är ca 10 % av koncentrationen i plasma. Koncentrationen i hjärnan är vanligtvis i samma klass som i plasma. Av läkemedlet är ca 90–93 % bundet till proteiner i plasma. Proteinbindningen är lägre hos mycket unga, äldre patienter och hos patienter med lever- eller njursvikt.

### Metabolism

Den största delen av fenytoin utsöndras ur kroppen via metabolism i levern och endast 5 % utsöndras i oförändrad form med urinen. Hydroxylering av fenytoin till dess huvudmetabolit 5-p-hydroxifeny-5-fenylhydantoin katalyseras främst av cytokrom P450-isoenzymerna CYP 2C9 och CYP 2C19, vars induktion eller inhibition signifikant kan påverka farmakokinetiken för fenytoin.

### Eliminering

Den största delen av metaboliterna utsöndras med urinen och endast under 15 % utsöndras ur kroppen med avföringen. Fenytoins metaboliter är troligen inte aktiva. Totalclearance för fenytoin varierar mellan 0.008–0.055 l/h/kg.

### Linjäritet/icke-linjäritet

På grund av lätt mätbar eliminering är kinetiken för fenytoin icke-linjär redan vid vanliga terapeutiska koncentrationer.

### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Fenytoin är en kraftig induktör av leverenzymerna (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, UGP-UDP-glukuronyltransferas) och därför påverkar fenytoin signifikant farmakokinetiken hos flera andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga tecken på en signifikant mutagen effekt hos fenytoin, men läkemedlet har visats vara teratogent. Fenytoin som administrerades till råttor och möss mellan dygn 10 och 14 under graviditeten ökade risken för embryonala missbildningar (bl.a. läppspalt, gomspalt, hydronefros, hydrocefalus). Misstänkt verkningsmekanism är bl.a. effekter av fenytoin på fysiologin av folsyra och retinoider. Det finns motstridiga uppfattningar om kronisk överdosering av fenytoin hos försöksdjur orsakar degeneration av cerebellära Purkinjeceller.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Majsstärkelse  
Laktosmonohydrat  
Gelatin  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk, HDPE-skruvkork. 100 tabletter.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

3112

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16.3.1966

Datum för den senaste förnyelsen: 8.10.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.11.2021