

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hydantin 100 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fenytoiini 100 mg/tabletti.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi (95 mg/tabletti).

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). Annostitraus 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 mahaärnsytyksen välttämiseksi. Ruokailu ei vaikuta tablettien imeytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti intermittiivinen porfyria

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavat ihohaittavaikutukset

Fenytoiinin käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN). Mainittuja ihohaittavaikutuksia on kuvattu etenkin kallon sisäisen 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 epäilyllä 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 yliherkkyysreaktioiden riski mukaan lukien ihottuma, SJS ja TEN.

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

Fenytoiinin ja muiden aromaattisten epilepsialääkkeiden (karbamatsipiini, lamotrigiini, okskarbatsipiini ja fenobarbitaali) välillä on havaittu ristiherkkyyttä. 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 hyvänlaatuisen imusolmukkeiden hyperplasia, pseudolymfooma, lymfooma ja Hodgkinin tauti, vaikka syyseuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu. Tämän vuoksi on tärkeää poissulkea muuntotyypiset imusolmukesakiraudet 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 epilepsialääkkeellä.

Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja 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-määrytyksiä. 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 pitoisuusmäärytyksiä (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 hyperglykemialääkkeiden tehoa (ks. kohta 4.5).

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 hammashygienian (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

Valmiste sisältää laktoosia (ks. kohta 2). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fenytoiinin farmakokineettiset yhteisvaikutukset välittyvät seuraavilla mekanismeilla:

- fenytoiini syrjäytyy plasman proteiinisidoksista muiden lääkeaineiden vaikutuksesta, jolloin fenytoiinin vapaa osuus kasvaa – tämä joko nopeuttaa fenytoiinin metaboliaa (teho heikkenee) tai saturoi metabolian, jolloin fenytoiinin toksiset vaikutukset voivat lisääntyä
- fenytoiini syrjäyttää muita lääkeaineita plasman proteiinisidoksista 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
- fenytoiini 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.

Entsyymin-induktion ja inhibition vaikutukset on huomioitava sekä lisättäessä indusoivia 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 metabolistä konversiota sen aktiiviseksi metaboliitiksi ja näin heikentää losartaanin antihypertensiivistä vaikutusta.

Kalsiumsalpaajat

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

Antikoagulantit

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

Sydänglykosidit

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

Furosemidi

Furosemidin imeytyminen ruuansulatuskanavasta ja munuaisvaikutukset voivat heikentyä fenytoiinin vaikutuksesta.

Rytmihäiriölääkkeet

Fenytoiini nopeuttaa disopyramidin, kinidiinin, meksiletiinin ja propranololin maksametaboliala.

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

Parasetamolin oksidatiivinen metabolia kiihtyy fenytoiinihoidon aikana lisäten lääkkeen maksatoksista potentiaalia.

Opiatit

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

Glukokortikoidit

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

Kilpirauhashormonit

Levotyroksiinin 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. Levonorgestreeli-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 maksametaboliala. Pitoisuusmäärityksiä suositellaan. Teofylliini voi häiritä fenytoiinin pitoisuusmäärityksiä.

Montelukasti

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

Tirilatsadi

Fenytoiini nopeuttaa tirilatsadin ja sen farmakologisesti aktiivisen metaboliitin metaboliaa merkittävästi.

Syöpälääkkeet

Fenytoiini nopeuttaa busulfaanin, doketakselin, etoposidin, ifosfamidin, irinotekaanin, paklitakselin, siklosporiinin, tamoksifeenin, teniposidin, toremifeenin, vinkristiinin, everolimuusin, sirolimuusin (=rapamysiini), 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.

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 pitoisuusmäärityksiä.

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 kouristuskynnystä mutta niillä ei ole farmakokineettistä yhteisvaikutusta fenytoiinin kanssa. Paroksetiinin tai sitalopraamin kanssa yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

Antibiootit

Kloramfenikoli, isoniatsidi, 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 pitoisuusmäärityksiä. Fenytoiinin pitoisuus voi nousta käytettäessä samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

Antimykootit

Flukonatsoli ja mikonatsoli hidastavat voimakkaasti fenytoiinin maksametaboliala altistaen toksisuudelle. Vorikonatsoli voi myös nostaa fenytoiinin pitoisuutta. Ketokonatsolin kanssa

yhteisvaikutukset ovat vähemmän todennäköisiä kuin muiden atsoliantimykoottien kanssa.

Kalsiumsalpaajat

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

Antikoagulantit

Antikoagulanttien ja fenytoiinin yhteiskäytössä suositellaan huolellista INR-seurainta ja fenytoiinin pitoisuusmäärittäystä. 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

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

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 maksametabolialta 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 metabolialta *in vitro* -havaintojen perusteella.

Muut yhteisvaikutukset

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 makrosytääriseen anemialle. Foolihapposupplementaatio indusoi fenytoiinin maksametabolialta. Myös B₆-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 maksametabolialta ja voi heikentää fenytoiinin tehoa. Mahdollisen maksakirroosin kehittyttyä fenytoiinin teho voimistuu metabolian hidastumisen seurauksena.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Koska fenytoiinin puhdistuma kasvaa raskauden aikana, lääkkeen annosta on yleensä lisättävä seerumin fenytoiinipitoisuuden pitämiseksi hoitotasolla. Äidin raskaudenaikainen fenytoiininkäyttö voi aiheuttaa vastasyntyneelle verenvuotoa, mikä voidaan ehkäistä K-vitamiinilla. Fenytoiini läpäisee istukan. Raskaudenaikaiseen käyttöön liittyy lapsen epämuodostumariskin kasvaminen kaksinkolminkertaiseksi: mm. huuli- ja/tai kitalakihalkioita, palleatyrää ja synnynnäisiä sydänvikoja on todettu. Epilepsian yhdistelmähoito näyttää lisäävän epämuodostumariskiä. Myös sikiön hydantoinioireyhtymää (mm. kasvun poikkeavuus, dysmorfiset kasvopirteet, mikrokefalia, kynsien ja sormien hypoplasia, kehityshäiriöt) on todettu lapsilla, joiden epilepsiaa sairastaneet äidit ovat

ottaneet raskauden aikana fenytoiinia. Lapsilla, joiden äiti on saanut fenytoiinia raskauden aikana, on ilmoitettu myös maligniteetteja (mm. neuroblastoomaa). Toisaalta hoitamaton epilepsia voi muodostaa riskin äidille ja sikiölle, joten fenytoiinilääkityksen käyttöä raskautta suunnittelevalla tai raskaana olevalla naisella on harkittava tapauskohtaisesti.

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 koneiden käyttökykyyn

Hydantin-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. 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 fenytoiinia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismin, jolla fenytoiini 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 arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Agranulosytoosi, leukopenia, trombositopenia, aplastinen tai megaloblastinen anemia		Lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen / anafylaksiaa muistuttava reaktio, yliherkkyysoireyhtymä *
Umpieritys		Hyperglykemia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Osteomalasia	

Psyykkiset häiriöt		Sekavuus		
Hermosto	Väsymys, ataksia, nystagmus, huimaus, vapina	Perifeerinen neuropatia, kognitiiviset häiriöt		
Sydän		Sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos		
Ruuansulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ienhyperplasia			
Maksa ja sappi	Maksan transaminaasi-arvojen kohoaminen			Toksinen maksatulehdus, maksasoluvaurio
Iho ja ihonalainen kudος	Allerginen ihottuma, hirsutismi		Vakavat ihoreaktiot Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.4); systeeminen lupus erythematosus	Eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS; ks.kohta 4.4)
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 hättäväikutusprofiili on yleisesti ottaen samanlainen lapsilla ja aikuisilla. Ienhyperplasiaa esiintyy useammin lapsilla ja potilailla, joilla on huono suuhygienia.

Epäillyistä hättäväikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättäväikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättäväikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden hättäväikutusrekisteri

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: Epilepsialääkkeet, hydantoinijohdokset, fenytoiini. 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 inhibitiota. Tämä estää nopeiden potentiaalien leviämistä aksoneita pitkin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Fenytoiini on ollut laajassa käytössä vuodesta 1938 asti.

5.2 Farmakokineetiikka

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 ± 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-hydroksifyny-5-fenylylihydantoiniksi katalysoivat lähinnä sytokromi P450 -isoentsyymit CYP 2C9 ja CYP 2C19, joiden induktio tai inhibitio vaikuttavat huomattavasti fenytoiinin farmakokineetiikkaan.

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-glukuronosyyli transferaasi) ja tästä johtuen fenytoiini vaikuttaa merkittävästi monien muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Näyttöä 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. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki. 100 tablettia.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
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

20.12.2018