PHYNYTOIN HAMA PHARMA

CAPSULES

PHENYTOIN SODIUM 25, 50, 100, 300 mg

COMPOSITION:
Each capsule of PHENYTOIN HAMA PHARMA contains: 25, 50, 100, 300 mg of phenytoin sodium.
Excipients: Magnesium stearate, Lactose, Silica (Colloidal Silicon Dioxide).

MODE OF ACTION:
PHENYTOIN appears to stabilise rather than raise the seizure threshold and prevents spread of seizure activity rather than abolish the primary focus of seizure discharge. The mechanism by which phenytoin exerts its anticonvulsant action has not been fully elucidated however, possible contributory effects include:

1. Non-synaptic effects to reduce sodium conductance, enhance active sodium extrusion, block repetitive firing and reduce post-tetanic potentiation
2. Post-synaptic action to enhance gaba-mediated inhibition and reduce excitatory synaptic transmission
3. Pre-synaptic actions to reduce calcium entry and block release of neurotransmitter.

PHARMACOKINETICS: Phenytoin is absorbed from the small intestine after oral administration. After absorption it is distributed into body fluid including CSF. It is highly protein bound (usually 90% in adults). The plasma half-life of phenytoin in man averages 22 hours with a range of 7 to 42 hours. Steady state therapeutic drug levels are achieved at least 7 to 10 days after initiation of therapy. Phenytoin is hydroxylated in the liver by an enzyme system which is saturable. Small incremental doses may produce very substantial increases in serum levels when these are in the upper range of therapeutic concentrations. The parameters controlling elimination are also subject to wide interpatient variation. The serum level achieved by a given dose is therefore also subject to wide variation.

INDICATIONS: Control of tonic-clonic seizures (grand mal epilepsy), partial seizures (focal including temporal lobe) or a combination of these, and the prevention and treatment of seizures occurring during or following neurosurgery and/or severe head injury. Phenytoin has also been employed in the treatment of trigeminal neuralgia but it should only be used as second line therapy if carbamazepine is ineffective or patients are intolerant to carbamazepine.

CONTRAINDICATIONS: Phenytoin is contraindicated in those patients who are hypersensitive to phenytoin, or its excipients, or other hydantoins.

SIDE EFFECTS: The following adverse reactions have been reported with phenytoin:

Immune system reactions: Anaphylactoid reaction, and anaphylaxis.

Central Nervous System: Reactions include nystagmus, ataxia, slurred speech, decreased co-ordination, mental confusion. Dizziness, vertigo, insomnia, transient nervousness, motor twitchings, taste perversion, headache, paresthesia and somnolence have also been observed. There have also been rare reports of phenytoin induced dyskinesias, including chorea, dystonia, tremor and asterixis, similar to those induced by phenothiazine and other neuroleptic drugs. A predominantly sensory peripheral polyneuropathy has been observed in patients receiving long-term phenytoin therapy.

Gastrointestinal: Vomiting, nausea and constipation.

Hepatobiliary disorders: Acute hepatic failure, toxic hepatitis and liver damage.

Dermatological: Dermatological manifestations sometimes accompanied by fever have included scarlatiniform or morbilliform rashes. A morbilliform rash (measles-like) is the most common; other types of dermatitis are seen more rarely. Other more serious forms which may be fatal have included bullous, exfoliative or purpuric dermatitis, lupus erythematosus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

Connective Tissue: Coarsening of the facial features, enlargement of the lips, gingival hyperplasia, hirsutism, hypertrichosis, Peyronie's Disease and Dupuytren's contracture may occur rarely.

Hematopoietic System: Hematopoietic complications, some fatal, have occasionally been reported in association with administration of phenytoin. These have included thrombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytosis, and pancytopenia with or without bone marrow suppression.
There have been a number of reports suggesting a relationship between phenytoin and the development of lymphadenopathy (local or generalized) including benign lymph node hyperplasia, pseudolymphoma, lymphoma, and Hodgkin's disease.
While macrocytosis and megaloblastic anemia have occurred, these conditions usually respond to folic acid therapy. If folic acid is added to phenytoin therapy, a decrease in seizure control may occur.

Immune System: Hypersensitivity syndrome/Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (HSS/DRESS), systemic lupus erythematosus, periarteritis nodosa, and immunoglobulin abnormalities.

Other: Polyarthropathy, interstitial nephritis, pneumonitis.

Musculoskeletal System: There have been reports of decreased bone mineral density, osteopenia, osteoporosis and fractures in patients on long-term therapy with phenytoin. The mechanism by which phenytoin affects bone metabolism has not been identified. Other disorders of bone metabolism such as hypocalcemia, hypophosphatemia and decreased levels of Vitamin D metabolites have also been reported.

WARNINGS & PRECAUTIONS: Patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.
Abrupt withdrawal of phenytoin in epileptic patients may precipitate status epilepticus. When, in the judgement of the clinician, the need for dosage reduction, discontinuation, or substitution of alternative anti-epileptic medication arises, this should be done gradually. However, in the event of an allergic or hypersensitivity reaction, rapid substitution of alternative therapy may be necessary. In this case, alternative therapy should be an anti-epileptic drug not belonging to the hydantoin chemical class.
Phenytoin is highly protein bound and extensively metabolised by the liver. Reduced dosage to prevent accumulation and toxicity may therefore be required in patients with impaired liver function. Where protein binding is reduced, as in uraemia, total serum phenytoin levels will be reduced accordingly. However, the pharmacologically active free drug concentration is unlikely to be altered. Therefore, under these circumstances therapeutic control may be achieved with total phenytoin levels below the normal range of 10-20mg/l (40-80 micromoles/l). Patients with impaired liver function, elderly patients or those who are gravely ill may show early signs of toxicity.
Phenytoin is not effective for absence (petit mal) seizures. If tonic-clonic (grand mal) and absence seizures are present together, combined drug therapy is needed.
Phenytoin may affect glucose metabolism and inhibit insulin release. Hyperglycaemia has been reported in association with toxic levels. Phenytoin is not indicated for seizures due to hypoglycaemia or other metabolic causes.
Serum levels of phenytoin sustained above the optimal range may produce confusional states referred to as "delirium", "psychosis", or "encephalopathy", or rarely irreversible cerebellar dysfunction. Accordingly, at the first sign of acute toxicity, serum drug level determinations are recommended. Dose reduction of phenytoin therapy is indicated if serum levels are excessive; if symptoms persist, termination of therapy with phenytoin is recommended.
Herbal preparations containing St John's wort (Hypericum perforatum) should not be used while taking phenytoin due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of phenytoin.
Hypersensitivity Syndrome / Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (HSS/DRESS):
Hypersensitivity Syndrome (HSS) or Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) has been reported in patients taking anticonvulsant drugs, including phenytoin. HSS/DRESS typically presents with fever, rash, and/or lymphadenopathy, in association with other organ system involvement, such as hepatitis, nephritis, hematological abnormalities, myocarditis, myositis or pneumonitis. Initial symptoms may resemble an acute viral infection. Other common manifestations include arthralgias, jaundice, hepatomegaly, leukocytosis, and eosinophilia. The interval between first drug exposure and symptoms is usually 2-4 weeks but has been reported in individuals receiving anticonvulsants for 3 or more months. If such signs and symptoms occur, the patient should be evaluated immediately.
Serious Dermatologic Reactions: Phenytoin can cause rare, serious skin adverse events such as exfoliative dermatitis, Stevens - Johnson syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN), which can be fatal. Although serious skin reactions may occur without warning, patients should be alert for the occurrence of rash and other symptoms of HSS/DRESS, and should seek medical advice from their physician immediately when observing any indicative signs or symptoms.
Hepatic Injury: The liver is the chief site of biotransformation of phenytoin. Cases of acute hepatotoxicity, including infrequent cases of acute hepatic failure, have been reported with phenytoin. Patients with impaired liver function, elderly patients, or those who are gravely ill may show early signs of toxicity.
The risk of hepatotoxicity and other hypersensitivity reactions to phenytoin may be higher in black patients.
Musculoskeletal Effect: Phenytoin and other anticonvulsants that have been shown to induce the CYP450 enzyme are thought to affect bone mineral metabolism indirectly by increasing the metabolism of Vitamin D3. This may lead to Vitamin D deficiency and heightened risk of osteomalacia, bone fractures, osteoporosis, hypocalcemia, and hypophosphatemia in chronically treated epileptic patients. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose metabolism should not take this medicine.

DRUG INTERACTIONS: Phenytoin is extensively bound to serum plasma proteins and is prone to competitive displacement. Phenytoin is metabolized by hepatic cytochrome (CYP) P450 enzymes CYP2C9 and CYP2C19 and is particularly susceptible to inhibitory drug interactions because it is subject to saturable metabolism. Inhibition of metabolism may produce significant increases in circulating phenytoin concentrations and enhance the risk of drug toxicity.
Phenytoin is a potent inducer of hepatic drug-metabolizing enzymes and may reduce the levels of drugs metabolized by these enzymes.
There are many drugs which may increase or decrease serum phenytoin levels or which phenytoin may affect. Serum level determinations for phenytoin are especially helpful when possible drug interactions are suspected.

Drugs which may increase phenytoin serum levels: Alcohol (acute intake), Analgesic/Anti-inflammatory agents (salicylates), Anesthetics, Antibacterial agents (chloramphenicol, clarithromycin, isoniazid, sulfadiazine, sulfamethoxazole, trimethoprim, sulfonamides), Anticonvulsants (oxcarbazepine, sodium valproate, succinimides, topiramate), Antifungal agents (amphotericin B, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, miconazole, voriconazole), Antineoplastic agents (capecitabine, fluorouracil), Benzodiazepines /Psychotropic agents (chlordiazepoxide, diazepam, disulfiram, methylphenidate, trazodone), Calcium channel blockers / Cardiovascular agents (amiodarone, diltiazem, nifedipine), H2-antagonists (cimetidine), HMG-CoA reductase inhibitors (fluvastatin), Hormones (oestrogens), Immunosuppressant drugs (tacrolimus), Oral hypoglycemic agents (tolbutamide), Proton pump inhibitors (omeprazole), Serotonin re-uptake inhibitors (fluoxetine, fluvoxamine, sertraline).

Drugs which may decrease phenytoin serum levels: Alcohol (chronic intake), Antibacterial agents (ciprofloxacin, rifampin), Anticonvulsants (vigabatrin), Antineoplastic agents (bleomycin, carboplatin, cisplatin, doxorubicin), Antiulcer agents (sucralfate), Antiretrovirals (fosamprenavir, ritonavir), Bronchodilators (theophylline), Cardiovascular agents (reserpine), Folic acid, Hyperglycemic agents, St. John's Wort.

Drugs which may either increase or decrease phenytoin serum levels: Antibacterial agents (ciprofloxacin), Anticonvulsants (carbamazepine, Phenobarbital, sodium valproate, valproic acid), Antineoplastic agents, Psychotropic agents (chlordiazepoxide, diazepam, phenothiazines).

Drugs whose serum levels and/or effects may be altered by phenytoin: Antibacterial agents (doxycycline, rifampin), Anticonvulsants (carbamazepine, lamotrigine, Phenobarbital, sodium valproate, valproic acid), Antifungal agents (posaconazole, voriconazole), Antihelmintics, Antineoplastic agents (methotrexate), Antiretrovirals (efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir), Bronchodilators (theophylline), Calcium channel blockers / Cardiovascular agents (digoxin, mexiletine, nicardipine, nimodipine, verapamil), Corticosteroids, Coumarin anticoagulants (warfarin), Cyclosporine, Diuretics (furosemide), HMG-CoA reductase inhibitors (atorvastatin, fluvastatin, simvastatin), Hormones (oestrogens, oral contraceptives), Hyperglycemic agents, Immunosuppressant drugs, Neuromuscular blocking agents (pancuronium, rocuronium, vecuronium), Opioid analgesics (methadone), Oral hypoglycemic agents (tolbutamide), Psychotropic agents / Antidepressants (clozapine, paroxetine, quetiapine, sertraline), Vitamin D.
The effect of phenytoin on warfarin is variable and prothrombin times should be determined when these agents are combined.
Although not a true pharmacokinetic interaction, tricyclic antidepressants and phenothiazines may precipitate seizures in susceptible patients and phenytoin dosage may need to be adjusted.

Drug/Laboratory Test Interactions: Phenytoin may cause a slight decrease in serum levels of total and free thyroxine, possibly as a result of enhanced peripheral metabolism. Phenytoin may cause raised serum levels of glucose, alkaline phosphatase, and gamma glutamyl transpeptidase and lowered serum levels of calcium and folic acid. It is recommended that serum folate concentrations be measured at least once every 6 months, and folic acid supplements given if necessary. Phenytoin may affect blood sugar metabolism tests.

PREGNANCY AND LACTATION: It is important to note that anticonvulsant drugs should not be discontinued in patients in whom the drug is administered to prevent major seizures because of the strong possibility of precipitating status epilepticus with attendant hypoxia and threat to life.
Phenytoin Sodium should only be used during pregnancy, especially early pregnancy, if in the judgement of the physician the potential benefits clearly outweigh the risk.
In addition to the reports of increased incidence of congenital malformations, such as cleft lip/palate and heart malformations in children of women receiving phenytoin and other antiepileptic drugs, there have more recently been reports of a foetal hydantoin syndrome. This consists of prenatal growth deficiency, micro-encephaly and mental deficiency in children born to mothers who have received phenytoin, barbiturates, alcohol, or trimethadione. There have been isolated reports of malignancies, including neuroblastoma, in children whose mothers received phenytoin during pregnancy. Neonatal coagulation defects have been reported within the first 24 hours in babies born to epileptic mothers receiving phenytoin. Vitamin K1 has been shown to prevent or correct this defect and may be given to the mother before delivery and to the neonate after birth.
Infant breast-feeding is not recommended for women taking phenytoin because phenytoin appears to be secreted in low concentrations in human milk.

ISO 9001 : 2008 OHSAS 18001:2007 ISO 14001 : 2004

Effects on ability to drive and use machines: Caution is recommended in patients performing skilled tasks (e.g. driving or operating machinery) as treatment with phenytoin may cause central nervous system adverse effects such as dizziness and drowsiness.

DOSAGE & ADMINISTRATION: Dosage should be individualised as there may be wide interpatient variability in phenytoin serum levels with equivalent dosage. Phenytoin Hama Pharma Capsules should be introduced in small dosages with gradual increments until control is achieved or until toxic effects appear. In some cases, serum level determinations may be necessary for optimal dosage adjustments - the clinically effective level is usually 10-20mg/l (40-80 micromoles/l) although some cases of tonic-clonic seizures may be controlled with lower serum levels of phenytoin. With recommended dosage a period of seven to ten days may be required to achieve steady state serum levels with Phenytoin Hama Pharma Capsules and changes in dosage should not be carried out at intervals shorter than seven to ten days. Maintenance of treatment should be the lowest dose of anticonvulsant consistent with control of seizures.
Adults: Initially 3 to 4mg/kg/day with subsequent dosage adjustment if necessary. For most adults a satisfactory maintenance dose will be 200 to 500mg daily in single or divided doses. Exceptionally, a daily dose outside this range may be indicated. Dosage should normally be adjusted according to serum levels where assay facilities exist.
Elderly:
Elderly (over 65 years): As with adults the dosage of Phenytoin Hama Pharma Capsules should be titrated to the patient's individual requirements using the same guidelines. As elderly patients tend to receive multiple drug therapies, the possibility of drug interactions should be borne in mind.
Infants and Children: Initially, 5mg/kg/day in two divided doses, with subsequent dosage individualised to a maximum of 300mg daily. A recommended daily maintenance dosage is usually 4-8mg/kg.
Neonates: The absorption of phenytoin following oral administration in neonates is unpredictable. Furthermore, the metabolism of phenytoin may be depressed. It is therefore especially important to monitor serum levels in the neonate.

OVERDOSAGE: The lethal dose in children is not known. The mean lethal dose for adults is estimated to be 2 to 5g. The initial symptoms are nystagmus, ataxia and dysarthria. The patient then becomes comatose, the pupils are unresponsive and hypotension occurs followed by respiratory depression and apnoea. Death is due to respiratory and circulatory depression.
Treatment is non-specific since there is no known antidote. If ingested within the previous 4 hours the stomach should be emptied. If the gag reflex is absent, the airway should be supported. Oxygen, and assisted ventilation may be necessary for central nervous system, respiratory and cardiovascular depression. Haemodialysis can be considered since phenytoin is not completely bound to plasma proteins. Total exchange transfusion has been utilised in the treatment of severe intoxication in children. In acute overdosage the possibility of the presence of other CNS depressants, including alcohol, should be borne in mind

PACKING: 30 capsules in 3 blisters, each blister contains 10 capsules/Carton box, for each strength.
STORAGE: "Store at room temperature, below 25° C, away from light".
"Keep out of reach of children"

TPP1205607 **THIS IS A MEDICAMENT**

– A medicament is a product but unlike any other products.
– A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
– Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
– Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
– Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943

HAMA PHARMA

فينيتوئين حماة فارما

(كبسول)

فينيتوئين صوديوم ٢٥، ٥٠، ١٠٠، ٣٠٠ ملغ

التركيب: تحوي الكبسولة الواحدة من فينيتوئين حماة فارما: ٢٥، ٥٠، ١٠٠، ٣٠٠ ملغ فينيتوئين صوديوم.

السواغات: ستيرات المغنزيوم، لاكتوز، ثاني أوكسيد السيليكون الغرويدي.

آلية التأثير والتأثيرات الدوائية: يظهر أن فينيتوئين يحقق الاستقرار بدلاً عن رفع عتبة النوبات ويمنع انتشار فعالية النوبات بدلاً عن إلغاء المركز الأساسي لتفريغ النوبات. لم يتم توضيح الآلية التي يعمل فينيتوئين بها كمضاد للاختلاج، مع ذلك، تشمل التأثيرات التي يمكن أن تعود إليه:

١. تأثيرات غير مشبكية لتقليل توصيل الصوديوم وتعزيز بنق الصوديوم الفعال وحظر الإطلاق المتكرر والحد من التقوية بعد التكزز.

٢. تأثيرات بعد مشبكية لتعزيز التثبيط بوساطة غابا وتقليل انتقال التنبيه المشبكي.

٣. تأثيرات قبل مشبكية لإنقاص دخول الكالسيوم وحجب تحرر الناقل العصبي.

الحركية الدوائية: يتم امتصاص الفينيتوئين من الأمعاء الدقيقة بعد الإعطاء عن طريق الفم. يتوزع بعد الامتصاص في سوائل الجسم بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي. ترتبط بدرجة عالية ببروتينات البلازما (عادة ٩٠٪ في البالغين). يبلغ متوسط العمر النصفي للفينيتوئين في البلازما في الرجل ٢٢ ساعة مع مجال من ٧ إلى ٤٢ ساعة. تتحقق مستويات الدواء العلاجية في الحالة المستقرة من ٧ إلى ١٠ أيام على الأقل بعد البدء في العلاج. يتعرض فينيتوئين للارتباط بالهيدروكسيل في الكبد من قبل النظام الإنزيمي القابل للإشباع. قد ينتج عن زيادة جرعات تدريجية صغيرة زيادات كبيرة جداً في مستويات المصل عندما تكون هذه في المجال الأعلى للتراكيز العلاجية. كما أن المعالم التي تضبط الإطراح تخضع لتفاوت كبير بين المرضى. كما أن مستوى المصل المحقق بجرعة معينة يخضع أيضاً للتفاوت على نطاق واسع.

الاستطبابات: السيطرة على نوبات التوتر الرمعي (الصرع الكبير)، والنوبات الجزئية (البؤرية بما في ذلك الفص الصدغي) أو مزيج من هذه وتلك، والوقاية والعلاج من النوبات التي تحدث أثناء أو بعد جراحة الأعصاب و/أو إصابة شديدة في الرأس. استخدم فينيتوئين أيضاً في علاج النهاب العصب مثلث التوائم ولكن ينبغي استخدامه كعلاج خط ثاني في حال كان كاربامازيبين غير فعال أو المرضى غير متحملين للكاربامازيبين.

مضادات الاستطباب: يجب عدم استخدام فينيتوئين في هؤلاء المرضى المفرطي الحساسية للفينيتوئين أو سواغاته أو للهيدانتوئينات الأخرى.

التأثيرات الجانبية: قد تم الإبلاغ عن ردود الفعل السلبية التالية مع الفينيتوئين:

ردود الفعل المناعية: رد فعل تأقي، فرط الحساسية.

الجهاز العصبي المركزي: ردود الفعل تشمل رأرأة، رنح، عسر تلفظ، انخفاض التنسيق، التشوش الذهني. كما لوحظ حدوث دوخة ودوار وأرق وتعصب عابر وانتفاضات حركية وانحراف الذوق وصداع وتنميل ووسن. كما كانت هنالك تقارير نادرة عن تسبب الفينيتوئين بحدوث خلل حركة، بما في ذلك الرقاص، خلل التوتر، والارتعاش واللاانتباذية، مماثلة لتلك الناجمة عن الفينوثيازين وغيره من الأدوية المضادة للذهان. وقد لوحظ حدوث اعتلال عصبي متعدد محيطي حسي غالب في المرضى الذين يتلقون علاج طويل الأمد من الفينيتوئين.

الجهاز الهضمي: القيء والغثيان والإمساك.

الاضطرابات الكبد الصفراوية: فشل كبدي حاد، والتهاب كبدي سمي وأذية كبدية.

الأمراض الجلدية: تضمنت المظاهر الجلدية، المترافقة مع حمى في بعض الأحيان، الطفح الجلدي القرمزي أو الحصبي. الطفح جلدي الحصبي (مثل الحصبة) هو الأكثر شيوعاً، الأنواع الأخرى من الالتهابات الجلدية تظهر بشكل نادر أكثر. شملت الأشكال الأخرى الأكثر خطورة التي قد تكون قاتلة التهاب الجلد الفقاعي أو التقشري أو البورفيرية، الذئبة الحمامية، متلازمة ستيفنز –جونسون وانحلال البشرة النخري السام.

النسيج الضام: خشونة ملامح الوجه، تكبير الشفاه، فرط تنسج اللثة، الشعرانية، فرط الإشعار، داء بيروني، ونادراً ما قد يحدث تقوس دوبيرتران.

مكونات الدم: تم أحياناً ذكر المضاعفات الخاصة بمكونات الدم، بعضها قاتلة، المترافقة مع استخدام الفينيتوئين. شملت هذه المضاعفات نقص الصفيحات، نقص الكريات البيض، ندرة المحببات، نقص الخلايا الشامل مع أو بدون تثبيط نخاع العظام. كما حدث داء ضخامة الكريات وفقر الدم الضخم الأرومات. كما تم الإبلاغ عن حدوث اعتلال لمفي غدي بما في ذلك تضخم العقد اللمفاوية الحميدة، ورم لمفي كاذب، ورم لمفي، داء هودجكينز.

بما أنه يمكن حدوث داء ضخامة الكريات وفقر الدم الضخم الارومات، هذه الحالات تستجيب عادةً للعلاج بحمض الفوليك، إذا تم إضافة حمض الفوليك للعلاج بالفينيتوئين، قد يحدث انخفاضا في التحكم بالنوبات الصرعية.

الجملة المناعية: متلازمة فرط الحساسية/رد الفعل الدوائي مع كثرة الحمضات والأعراض الجهازية (HSS/DRESS)، الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الشرايين العقيدي، شذوذات الغلوبولين المناعي.

تأثيرات أخرى: اعتلال المفاصل المتعدد، التهاب الكلية الخلالي، ذات الرئة.

الجملة العضلية الهيكلية: كانت هناك تقارير عن انخفاض الكثافة المعدنية في العظم وهشاشة وترقق العظام والكسور في المرضى المتلقين علاج طويل الأجل بالفينيتوئين. لم يتم التعرف على الآلية التي بواسطتها يؤثر الفينيتوئين على استقلاب العظام. كما أفيد عن اضطرابات أخرى في استقلاب العظام مثل نقص الكالسيوم في الدم ونقص الفوسفات في الدم وانخفاض مستويات مستقلبات فيتامين (D).

تحذيرات الاستعمال: ينبغي مراقبة المرضى لعلامات أفكار وسلوكيات انتحارية، وينبغي النظر في العلاج المناسب. ينبغي تقديم النصح للمرضى (ومقدمي الرعاية للمرضى) لطلب المشورة الطبية إذا ظهرت علامات من أفكار أوسلوكيات انتحارية.

قد يعجل السحب المفاجئ للفينيتوئين في مرضى الصرع حدوث حالة صرعية. عندما يكون هناك حاجة، في حكم الطبيب، إلى تخفيض الجرعة أو إيقاف العلاج أو الاستعاضة عنه ببديل من الأدوية المضادة للصرع، يجب أن يتم هذا بشكل تدريجي. ومع ذلك، في حال حدوث تفاعلات حساسية أو فرط حساسية، يكون الاستبدال السريع للعلاج البديل ضرورياً. في هذه الحالة، ينبغي أن يكون العلاج البديل من الأدوية المضادة للصرع التي لا تنتمي إلى فئة الهيدانتوئينات الكيميائية.

الفينيتوئين عالي الارتباط بالبروتين ويستقلب على نطاق واسع في الكبد. لذلك يلزم تخفيض الجرعة لمنع التراكم والسمية في المرضى الذين يعانون من قصور في وظائف الكبد. عندما يتم إنقاص الارتباط بالبروتين، كما هو الحال في اليوريميا، سينخفض تبعاً لذلك مستوى الفينيتوئين الإجمالي في المصل. ومع ذلك، فإنه من غير المرجح أن يتغير تركيز الدواء الحر الفعال دوائيا. ولذلك، وفي ظل هذه الظروف يمكن تحقيق التحكم العلاجي بمستويات الفينيتوئين الكلية أقل من المعدل الطبيعي ١٠–٢٠ ملغ/لتر (٤٠–٨٠ ميكرومول/لتر). قد تظهر علامات السمية بشكل مبكر في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكبد أوالمرضى المسنين أو أولئك الذين يعانون من مرض خطير.

فينيتوئين ليس فعالاً بالنسبة للصرع الصغير. في حال وجود نوبات التوتر الرمعي (الصرع الكبير) مع نوبات الغياب تكون هنالك حاجة إلى العلاج بعدة أدوية مجتمعة.

قد يؤثر الفينيتوئين على استقلاب الغلوكوز ويحول دون تحرر الأنسولين. فقد تم الإبلاغ عن حدوث فرط سكر الدم مترافق مع مستويات سمية. لا يستخدم الفينيتوئين لعلاج النوبات بسبب نقص سكر الدم أو غيرها من الأسباب الاستقلابية.

قد ينتج عن تجاوز مستويات المصل من الفينيتوئين المجال الأمثل حالة ارتباك يشار إليها "بالهذيان"، "الذهان"، أو "اعتلال الدماغ"، أو بشكل نادر خلل الدماغ غير العكوس. وبناء على ذلك، في أول بادرة للسمية الحادة، يوصي بقياس مستويات الدواء المصل. ينصح بتخفيض جرعة العلاج بالفينيتوئين إذا كانت مستويات المصل زائدة؛ إذا استمرت الأعراض، ينصح بإيقاف العلاج بالفينيتوئين.

يجب عدم استخدام المستحضرات العشبية التي تحتوي على عشبة القديس جون (Hypericum perforatum) أثناء تناول الفينيتوئين بسبب خطر انخفاض التراكيز في البلازما وتقليل التأثيرات السريرية للفينيتوئين.

متلازمة فرط الحساسية/رد الفعل الدوائي مع كثرة الحمضات والأعراض الجهازية (HSS/DRESS): تم الإبلاغ عن متلازمة فرط الحساسية أو "رد فعل الأدوية" مع فرط الحمضات والأعراض الجهازية في المرضى الذين يتناولون مضادات الاختلاج، بما في ذلك الفينيتوئين. تظهر هذه المتلازمة عادة مع الحمى والطفح الجلدي، و/أو الاعتلال اللمفي الغدي ، بالاشتراك مع جمل عضوية أخرى، مثل التهاب الكبد أوالتهاب الكلية أوالشذوذات الدموية أوالتهاب العضلة القلبية أوالالتهاب العضلي أو ذات الرئة. قد تشبه الأعراض الأولية عدوى فيروسية حادة. تشمل المظاهر الأخرى الشائعة آلام عضلية، يرقان، ضخامة كبدية، كثرة الكريات البيض، فرط الحمضات. يتراوح الفاصل الزمني بين التعرض للدواء والأعراض الأولى عادة بين ٢–٤ أسابيع، ولكن قد أبلغ عن حدوث هذه المتلازمة في الأفراد الذين يتلقون مضادات الاختلاج لثلاثة أشهر أو أكثر. في حال حدوث هذه العلامات والأعراض، ينبغي تقييم المريض فوراً.

ردود الفعل الجلدية الخطيرة: يؤدي الفينيتوئين إلى حدوث حالات سابية خطيرة نادرة في الجلد مثل التهاب الجلد التقشري، متلازمة ستيفنز–جونسون، انحلال البشرة النخري السام، والتي يمكن أن تكون قاتلة. وبالرغم من أن ردود الفعل الجلدية الخطيرة قد تحدث دون سابق إنذار، يجب أن يكون المرضى في حالة تأهب تحسبا لحدوث أعراض الطفح الجلدي وغيرها من أعراض متلازمة (HSS/DRESS)، وينبغي التماس المشورة الطبية من الطبيب فوراً عند ملاحظة أي أعراض أو علامات إرشادية.

الأذية الكبدية: الكبد هو الموقع الرئيسي للتحول الحيوي للفينيتوئين. وقد أبلغ عن حالات من السمية الكبدية الحادة، بما في ذلك حالات نادرة من فشل كبدي حاد، عند استخدام الفينيتوئين.

قد يكون خطر السمية الكبدية والتفاعلات الأخرى لفرط الحساسية للفينيتوئين أعلى في المرضى السود.

تأثير الجهاز العضلي الهيكلي: الفينيتوئين ومضادات الاختلاج الأخرى التي أظهرت تحريضاً للإنزيم CYP450، يعتقد أنها تؤثر على استقلاب معادن العظام بشكل غير مباشر عن طريق زيادة استقلاب فيتامين D3. قد يؤدي هذا إلى نقص فيتامينD وازدياد خطر تلين العظام وكسور العظام وترقق العظام، ونقص كالسيوم وفوسفات الدم في مرضى الصرع المعالجين بشكل مزمن. المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الغالاكتوز أو نقص اللاكتاز لاب أو استقلاب الغلوكوز–غالاكتوز ينبغي ألا يأخذوا هذا الدواء.

التداخلات الدوائية: يرتبط فينيتوئين على نطاق واسع بمصل بروتينات البلازما، وهو عرضةٌ للإزاحة التنافسية. يتم استقلاب فينيتوئين بإنزيمات السيتوكروم الكبدية CYP2C9 P450 (CYP) وCYP2C19 وهو عرضة بشكل خاص لتداخلات الأدوية التثبيطية لأنه يخضع لعملية الاستقلاب القابل للإشباع. قد ينتج عن تثبيط الاستقلاب زيادات كبيرة في تراكيز الفينيتوئين الدورانية وزيادة خطر التسمم الدوائي.

يعتبر الفينيتوئين محفز قوي للإنزيمات الكبدية المستقلبة للأدوية ويمكن أن يخفض مستويات الأدوية التي تستقلب بهذه الإنزيمات. هناك العديد من الأدوية التي قد تزيد أو تنقص مستوى الفينيتوئين في المصل أو قد يؤثر الفينيتوئين فيها. تحديد مستويات المصل من الفينيتوئين مفيدة بشكل خاص عندما يشتبه في حدوث تداخلات دوائية ممكنة.

الأدوية التي يمكن أن تزيد من مستويات فينيتوئين في المصل: الكحول (تناول حاد)، المسكنات/مضادات الالتهاب (الساليسيلات)، أدوية التخدير العام، مضادات الجراثيم (كلورامفينيكول، كلاريثرومايسين، إيزونيازيد، سلفاديازين، سلفاميثوكسازول، ميثوبريم، السلفونامیدات)، مضادات الاختلاج (أوكسكاربازيبين، فالبروات الصوديوم، سوكسينيميدات، توبيرامات)، مضادات الفطور (الأمفوتريسين ب، الفلوكونازول، الإيتراكونازول، كيتوكونازول، ميكونازول، فوريكونازول)، العوامل المضادة للأورام (كابيستابين، فلوروبوراسيل)، البنزوديازيبينات / المؤثرات العقلية (كلورديازيبوكسيد، ديازيبام، ديسولفيرام، الميثيل فينيدات، ترازودون)، حاصرات قنوات الكالسيوم/العوامل الوعائية القلبية (ديلتيازيم، نيفيديبين)، ضادات H2 (سيميتيدين)، مثبطات ريدكتاز HMG CoA (فلوفاستاتين)، الهرمونات (استروجينات)، الأدوية المثبطة للمناعة (تاكروليموس)، مالعوامل الخافضة لسكر الدم الفموية (تولبوتاميد)، مثبطات مضخة البروتون (أوميبرازول)، مثبطات إعادة النقاط السيروتونين (فلوكستين، فلوفوكسامين، سيرترالين).

الأدوية التي يمكن أن تخفض من مستويات فينيتوئين في المصل: الكحول (تناول مزمن)، مضادات الجراثيم (سيبروفلوكساسين، ريفامبين)، مضادات الاختلاج (فيغاباترين)، العوامل المضادة للأورام (كاربوبلاتين، بليوميسين، ميثوتريكسات، سيسبلاتين)، العوامل المضادة للقرحة (سوكرالفات)، مضادات الفيروسات الدوارة (فوسامبرينافير، ريتونافير)، الموسعات القصبية (الثيوفيلين)، الأدوية الوعائية القلبية (ريزيربين)، حمض الفوليك، العوامل الرافعة لسكر الدم، عشبة القديس جون.

الأدوية التي قد تزيد أو تنقص مستويات فينيتوئين في المصل: مضادات الجراثيم (سيبروفلوكساسين)، مضادات الاختلاج (كاربامازيبين، فينوباربيتال، فالبروات الصوديوم، حمض فالبروئيك)، العوامل المضادة للأورام، المؤثرات العقلية (كلورديازيبوكسيد، ديازيبام، فينوثيازينات).

الأدوية التي يمكن أن تتغير مستوياتها في المصل و/أو تأثيراتها من قبل فينيتوئين: مضادات الجراثيم (الدوكسيسيكلين، ريفامبين)، مضادات الاختلاج (كاربامازيبين، لاموتريجين، فينوباربيتال، فالبروات الصوديوم، حمض فالبروئيك)، مضادات الفطور (بواكونازول، فوريكونازول)، مضادات الديدان، العوامل المضادة للأورام (ميثوتريكسات)، مضادات الفيروسات الدوارة (ايفافيرنز، فوسامبرينافير، إيندينافير، لوبينافير/ريتونافير، ريتونافير، ساكسينافير)، الموسعات القصبية (الثيوفيلين)، حاصرات قنوات الكالسيوم/الأدوية الوعائية القلبية (الديجوكسين، ميكسيليتين، نيكاردبين، نيمودبين، فيرابامیل)، الستيروئيدات القشرية، مضادات التخثر الكومارينية (وارفارين)، سيكلوسبورين، مدرات البول (الفوروسيميد)، مثبطات ريدكتاز HMG CoA (اتورفاستاتين، فلوفاستاتين، سيمفاستاتين)، الهرمونات (إستروجينات، مانعات الحمل الفموية)، العوامل الرافعة لسكر الدم، الأدوية المثبطة للمناعة، الأدوية الحاجبة العصبية العضلية (بانكورونيوم، روكورونيوم، فيكورونيوم)، المسكنات الأفيونية (الميثادون)، الأدوية الخافضة لسكر الدم عن طريق الفم (تولبوتاميد)، المؤثرات العقلية/مضادات الاكتئاب (كلوزابين، باروكسيتين، كيتيابين، سيرترالين)، فيتامين D.

يتفاوت تأثير فينيتوئين على الوارفارين، لهذا يجب تحديد أزمنة البروترومبين عند مشاركة هذين العاملين.

على الرغم من أن التداخل في الحركية الدوائية لمضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والفينوثيازينات غير حقيقي، إلا أن هذه المشاركة يمكن أن تسبب نوبات في المرضى المعرضين، لهذا يمكن أن يكون يتطلب هذا تعديل جرعة الفينيتوئين.

التداخلات الدوائية مع الفحوص المخبرية: قد يسبب الفينيتوئين انخفاضا طفيفا في مستويات المصل من هرمون الغدة الدرقية الإجمالي والحر، ربما نتيجة تعزيز الاستقلاب المحيطي. قد يسبب الفينيتوئين مستويات مصل مرتفعة من الغلوكوز والفوسفاتاز القلوية وغاما غلوتاميل ترانس بيبتيداز ومستويات مصل منخفضة من الكالسيوم وحمض الفوليك. ينصح بقياس تراكيز الفولات في المصل مرة كل ٦ أشهر على الأقل ، وإعطاء مكملات حمض الفوليك إذا لزم الأمر. قد يؤثر الفينيتوئين على اختبارات استقلاب السكر في الدم.

الحمل والإرضاع: من المهم ملاحظة أنه ينبغي عدم إيقاف مضادات الاختلاج في المرضى الذين يستخدم الدواء لديهم لمنع النوبات الكبرى بسبب الاحتمال القوي لتسريع حالة صرعية مع ما يصاحب ذلك من نقص أكسجة وتهديد للحياة.

ينبغي استخدام فينيتوئين صوديوم أثناء الحمل، وخصوصا الحمل المبكر، إذا كان في حكم الطبيب الفوائد المحتملة تفوق بشكل واضح الخطر.

بالإضافة إلى التقارير عن ازدياد نسبة الإصابة بالتشوهات الخلقية، مثل الشفة الأرنبية/الحنك وتشوهات القلب عند أطفال النساء اللواتي يتلقين الفينيتوئين وغيره من الأدوية المضادة للصرع، وقد كان هنالك في الآونة الأخيرة تقارير عن حدوث متلازمة هيدانتوئين الجنينية. وهذا يتكون من نقص النمو قبل الولادة، الدماغ الميكروي والقصور العقلي في الأطفال الذين يولدون لأمهات قد تلقوا الفينيتوئين أو الباربيتورات أو الكحول، أو تريميثادون. كانت هنالك تقارير متفرقة عن حدوث أورام خبيثة، بما في ذلك ورم الأرومة العصبية، في الأطفال الذين قد تلقت أمهاتهم الفينيتوئين أثناء الحمل. وأبلغ عن حدوث عيوب في التخثر في الأطفال حديثي الولادة خلال الـ ٢٤ ساعة الأولى من ولادة أطفال لأمهات مصابات بالصرع ويتلقون الفينيتوئين. لقد ثبت أن فيتامين K1 يمنع أو يصحح هذا العيب وقد يعطي للأم قبل الولادة وللطفل بعد الولادة. لا ينصح للأمهات اللواتي يتلقين فينيتوئين بإرضاع أطفالهن لأنه يبدو أن فينيتوئين يفرز في الحليب البشري بتراكيز منخفضة.

التأثيرات على القدرة على القيادة واستعمال الآلات: ينصح بالحذر في المرضى الذين يؤدون مهام ماهرة (مثل قيادة السيارات أو تشغيل الآلات) لأن المعالجة بفينيتوئين يمكن أن تسبب تأثيرات سلبية على الجملة العصبية المركزية مثل الدوخة والنعاس.

الجرعة وطريقة الاستعمال: ينبغي تحديد الجرعة بشكل فردي بسبب وجود تباين واسع بين المرضى في مستويات المصل من الفينيتوئين بجرعة مكافئة. ينبغي إدخال كبسولات الفينيتوئين حماة فارما بجرعات صغيرة مع زيادات تدريجية حتى يتحقق التحكم أو حتى تظهر التأثيرات السمية. في بعض الحالات، قد يكون من الضروري إجراء تحديد لمستويات المصل للوصول إلى تعديلات الجرعة المثلى– يبلغ المستوى الفعال سريرياً عادة ١٠–٢٠ ملغ/لتر (٤٠–٨٠ ميكرومول/لتر) على الرغم من أنه يمكن ضبط نوبات التوتر الرمعي في بعض الحالات بمستويات أخفض من الفينيتوئين في المصل. قد يلزم فترة من سبعة إلى عشرة أيام بالجرعة الموصى بها لتحقيق مستويات الحالة الثابتة في المصل مع كبسولات فينيتوئين حماة فارما وينبغي ألا تجرى أية تغييرات في الجرعة على فترات أقصر من سبعة إلى عشرة أيام. ينبغي أن تكون صيانة العلاج بأدنى جرعة من مضادات الاختلاج بشكل منسجم مع السيطرة على النوبات.

البالغون: في البداية ٣ إلى ٤ ملغ/كغ/يوم مع تعديل الجرعة فيما بعد إذا لزم الأمر. ستكون جرعة الصيانة الكافية لمعظم البالغين ٢٠٠ إلى ٥٠٠ ملغ يومياً بجرعة واحدة أو جرعات مقسمة. في حالات استثنائية، يمكن استخدام جرعة يومية خارج هذا المجال. يجب تعديل الجرعة عادةً حسب مستويات المصل عند وجود تسهيلات للمعايرة.

كبار السن:

كبار السن (أكثر من ٦٥ سنة): كما هو الحال مع البالغين ينبغي معايرة جرعة كبسولات فينيتوئين حماة فارما تبعاً للاحتياجات الفردية للمريض باستخدام نفس الخطوط التوجيهية. ينبغي أن يؤخذ في الحسبان احتمال حدوث تداخلات دوائية، لأن المرضى المسنين يميلون لتلقي علاج دوائي متعدد.

الرضع والأطفال: في البداية، ٥ ملغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين، مع الجرعات اللاحقة محددةً بشكل فردي بحد أقصى ٣٠٠ ملغ يومياً. عادة ما تكون جرعة الصيانة اليومية الموصى بها ٤–٨ ملغ/كغ.

حديثي الولادة: لا يمكن التنبؤ بامتصاص الفينيتوئين بعد الإعطاء الفموي في حديثي الولادة. علاوة على ذلك، قد يمكن أن يكون استقلاب الفينيتوئين مثبطاً. لهذا فإنه من بالضروري بشكل خاص مراقبة مستويات المصل في حديثي الولادة.

حالات قرط الجرعة: الجرعة المميتة في الأطفال غير معروفة. أما الجرعة المميتة الوسطية في الكبار فتقدر بـ ٢ إلى ٥ غ. الأعراض الأولية هي رأرأة وترنح وعسر تلفظ. ثم يصبح المريض بعد ذلك في حالة غيبوبة، والحدقتين غير مستجيبتين، ويحدث انخفاض ضغط الدم يعقبه هبوط في التنفس وتوقف مؤقت للتنفس. يحدث الموت بسبب تثبيط الجهاز التنفسي والدورة الدموية. العلاج غير محدد نظراً لعدم وجود دراق معروف. في حال تناول الجرعة الزائدة عن غضون ٤ ساعات سابقة ينبغي إفراغ المعدة. إذا كان المنعكس البلعومي غائبا، ينبغي دعم مجرى الهواء. قد يكون استخدام الأوكسجين والتهوية المساعدة ضرورياً لتثبيط الجملة العصبية المركزية والجهاز التنفسي والجملة القلبية الوعائية. يمكن استخدام التحال الدموي لأن الفينيتوئين لا يرتبط بشكل كامل ببروتينات البلازما. تم استخدام مبادلة الدم الكلي لعلاج التسمم الحاد في الأطفال. في حالات زيادة الجرعة الحادة ينبغي أن يؤخذ في الحسبان احتمال وجود مثبطات أخرى للجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الكحول.

التعبئة: علبة من الكرتون تحوي ٣٠ كبسولة ضمن بليستر عدد (٣)، لكل عبار.

شروط الحفظ:

"يحفظ في درجة حرارة الغرفة، أقل من ٢٥°م بعيداً عن الضوء"

"يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال"

إن هذا دواء	TPP1207317
- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات. - الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر. - اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره. - لا تقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. - لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.	
لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال (مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)	

إنتاج:
حماة فارما حماة – سورية
هاتف: ٨٦٧٣٩٤١ ٣٣ ٩٦٣+ فاكس: ٨٦٧٣٩٤٣ ٣٣ ٩٦٣+
HAMA PHARMA