

DILANTIN® (ORAL SUSPENSION)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Dilantin® (Oral Suspension)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Phenytoin is an anticonvulsant drug, related to the barbiturates in chemical structure, but has a five-membered ring. The chemical name is 5,5-diphenyl-2,4-imidazolidinedione.

Each 5 mL of suspension contains 125 mg of phenytoin.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral Suspension

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Phenytoin is indicated for the control of generalized tonic-clonic (grand mal) and complex partial (psychomotor, temporal lobe) seizures and for the prevention and treatment of seizures occurring during or following neurosurgery. Phenytoin has also been used 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.

4.2 Posology and Method of Administration

General

Phenytoin capsules and solution for injection are formulated with the sodium salt of phenytoin. The free acid form of phenytoin is used in the phenytoin suspensions and (125 mg/5 mL) and in the phenytoin tablets. Because there is approximately an 8% increase in drug content with the free acid form over that of the sodium salt, dosage adjustments and serum level monitoring may be necessary when switching from a product formulated with the free acid to a product formulated with the sodium salt and *vice versa*.

Dosage adjustments and serum level monitoring may be necessary when switching from

tablet and suspension.

For all oral formulations, dosage should be individualized to provide maximum benefit. In some cases, serum drug level determinations may be necessary for optimal dosage adjustments. Optimum control without clinical signs of toxicity occurs more often with serum levels between 10 mcg/mL and 20 mcg/mL, although some mild cases of tonic-clonic (grand mal) epilepsy may be controlled with lower serum levels of phenytoin. With recommended dosage, a period of 7 to 10 days may be required to achieve steady-state serum levels with phenytoin, and changes in dosage (increase or decrease) should not be carried out at intervals shorter than 7 to 10 days.

Phenytoin oral suspension is not for parenteral use.

Adult Dosage for Seizures

Divided daily dosage

Patients who have received no previous treatment may be started on 125 mg (5 mL) of the 125 mg/5 mL suspension three times daily, and the dosage then adjusted to suit individual requirements. An increase to 625 mg (25 mL) daily may be made if necessary.

Non-emergency oral loading dose in adult patients

An oral loading dose of phenytoin may be used for non-emergency initiation of therapy in adults who require rapid steady-state serum levels, and for whom intravenous administration is not desirable. This dosing regimen should be reserved for patients in a clinic or hospital setting where phenytoin serum levels can be closely monitored. Patients with a history of renal or liver disease should not receive the oral loading dose regimen.

The recommended oral loading dose is 1 g of phenytoin divided into three doses (400 mg, 300 mg, and 300 mg) and administered at 2-hour intervals. Normal maintenance dosage is then instituted 24 hours after the loading dose, with frequent serum level determinations.

Pediatric Dosage for Seizures

Initially 5 mg/kg/day in two or three equally divided doses with subsequent dosage individualized to a maximum of 300 mg daily. A recommended daily maintenance dosage is usually 4 mg/kg to 8 mg/kg. Children over 6 years and adolescents may require the

minimum adult dose (300 mg/day).

Adult Dosage for Trigeminal Neuralgia

The clinically effective dose has not been established in clinical trials. In adults, 300-500 mg given in divided daily doses has been reported in the literature. Dosing should be adjusted based on clinical response. Determination of serum phenytoin levels is advised. Levels of total phenytoin should not exceed 20 mcg/mL.

Dosing in Special Populations

Patients with renal or hepatic disease

See Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use**.

Elderly patients

Phenytoin clearance is decreased slightly in elderly patients and lower or less frequent dosing may be required (see Section **5.2 Pharmacokinetic Properties - Special Populations - Age**).

4.3 Contraindications

Phenytoin is contraindicated in patients who are hypersensitive to phenytoin, or its inactive ingredients, or other hydantoins.

Co-administration of phenytoin with delavirdine is contraindicated due to the potential for loss of virologic response and possible resistance to delavirdine or to the class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

General

Phenytoin is not effective for absence (petit mal) seizures. If tonic-clonic (grand mal) and absence (petit mal) seizures are present, combined drug therapy is needed.

Phenytoin is not indicated for seizures due to hypoglycemic or other metabolic causes. Appropriate diagnostic procedures should be performed as indicated.

Phenytoin should not be abruptly discontinued because of the possibility of increased seizure frequency, including status epilepticus. When, in the judgment 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 anticonvulsant drug which does not belong to the hydantoin chemical class.

A small percentage of individuals who have been treated with phenytoin have been shown to metabolize the drug slowly. Slow metabolism may be due to limited enzyme availability and lack of induction; it appears to be genetically determined (polymorphism).

Acute alcoholic intake may increase phenytoin serum levels, while chronic alcoholic use may decrease serum levels.

Due to an increased fraction of unbound phenytoin in patients with renal or hepatic disease, or in those with hypoalbuminemia, the interpretation of total phenytoin plasma concentrations should be made with caution. Unbound concentration of phenytoin may be elevated in patients with hyperbilirubinemia. Unbound phenytoin concentrations may be more useful in these patient populations.

Suicide

Suicidal ideation and behavior have been reported in patients treated with anti-epileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behavior. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for phenytoin.

Cardiac Effects

Cases of bradycardia and asystole/cardiac arrest have been reported, most commonly in association with phenytoin toxicity (see Section **4.9 Overdose**), but also at recommended phenytoin doses and levels.

Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Hypersensitivity syndrome (HSS) or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) has been reported in patients taking anticonvulsant drugs, including phenytoin. Some of these events have been fatal or life threatening.

HSS/DRESS typically, although not exclusively, 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 the first drug exposure and symptoms is usually 2 to 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. Phenytoin should be discontinued if an alternative etiology for the signs and symptoms cannot be established.

Patients at higher risk for developing HSS/DRESS include black patients, patients who have experienced this syndrome in the past (with phenytoin or other anticonvulsant drugs), patients who have a family history of this syndrome and immunosuppressed patients. The syndrome is more severe in previously sensitized individuals.

Central Nervous System Effect

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 and/or cerebellar atrophy. Accordingly, at the first sign of acute toxicity, determination of serum drug levels is recommended. Dose reduction of phenytoin therapy is indicated if serum levels are excessive; if symptoms persist, termination of phenytoin therapy is recommended.

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. Although a cause-and-effect relationship has not been established, the occurrence of lymphadenopathy indicates the need to differentiate such a condition from other types of

lymph node pathology. Lymph node involvement may occur with or without signs and symptoms resembling HSS/DRESS (see Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms**). In all cases of lymphadenopathy, follow-up observation for an extended period is indicated, and every effort should be made to achieve seizure control using alternative anticonvulsant drugs.

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.

Hepatic Injury

The liver is the chief site of biotransformation of phenytoin.

Toxic hepatitis and liver damage have been reported and may, in rare cases, be fatal.

Cases of acute hepatotoxicity, including infrequent cases of acute hepatic failure, have been reported with phenytoin. These incidents usually occur within the first 2 months of treatment and may be associated with HSS/DRESS (see Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms**). Patients with impaired liver function, elderly patients, or those who are gravely ill may show early signs of toxicity.

The clinical course of acute phenytoin hepatotoxicity ranges from prompt recovery to fatal outcomes. In these patients with acute hepatotoxicity, phenytoin should be immediately discontinued and not re-administered.

The risk of hepatotoxicity and other hypersensitivity reactions to phenytoin may be higher in black patients.

Serious Dermatologic Reactions

Phenytoin can cause rare, severe cutaneous adverse reactions (SCARs) such as acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) (see Section **4.8 Undesirable Effects – Dermatologic System**), exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and DRESS, 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 (see Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms**), and should seek medical advice from their physician immediately when observing any indicative signs or symptoms. The physician should advise the patient to discontinue treatment if the rash appears. If the rash is of a milder type (measles-like or scarlatiniform), therapy may be resumed after the rash has completely disappeared. If the rash recurs upon reinstatement of therapy, further phenytoin medication is contraindicated. The risk of serious skin reactions and other hypersensitivity reactions to phenytoin may be higher in black patients.

Studies in patients of Chinese ancestry have found a strong association between the risk of developing SJS/TEN and the presence of human leukocyte antigen HLA-B*1502, an inherited allelic variant of the HLA-B gene, in patients using another carbamazepine. Limited evidence suggests that HLA-B*1502 may be a risk factor for the development of SJS/TEN in patients of Asian ancestry taking drugs associated with SJS/TEN, including phenytoin. Consideration should be given to avoiding use of drugs associated with SJS/TEN, including phenytoin, in HLA-B*1502-positive patients when alternative therapies are otherwise equally available.

Literature reports suggest that the combination of phenytoin, cranial irradiation and the gradual reduction of corticosteroids may be associated with the development of erythema multiforme, and/or SJS, and/or TEN.

Angioedema

Angioedema has been reported in patients treated with phenytoin. Phenytoin should be discontinued immediately if symptoms of angioedema, such as facial, perioral, or upper airway swelling occur (see Section **4.8 Undesirable Effects – Immunologic**).

Metabolic Effect

In view of isolated reports associating phenytoin with exacerbation of porphyria, caution should be exercised in using this medication in patients suffering from this disease.

Hyperglycemia, resulting from the drug's inhibitory effects on insulin release, has been reported. Phenytoin may also raise serum glucose levels in diabetic 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.

Women of Childbearing Potential

Phenytoin may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Prenatal exposure to phenytoin may increase the risks for congenital malformations and other adverse development outcomes (see Section **4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation**).

Information for the Patient Using an Oral Formulation of Phenytoin

Patients taking phenytoin should be advised of the importance of adhering strictly to the prescribed dosage regimen and of informing their physician of any clinical condition in which it is not possible to take the drug orally as prescribed, e.g., surgery, etc.

Patients should be advised to use an accurate measuring device when using the oral suspension formulation.

Patients should also be cautioned on the use of other drugs or alcoholic beverages without first seeking their physician's advice.

Patients should be instructed to call their physician if skin rash develops.

The importance of good dental hygiene should be stressed in order to minimize the development of gingival hyperplasia and its complications.

4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

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 that may increase or decrease serum phenytoin levels or that phenytoin may affect. Serum level determinations for phenytoin are especially helpful when possible drug interactions are suspected.

The most commonly occurring drug interactions are listed below.

Drugs that may increase phenytoin serum levels

Table 1 summarizes the drug classes that may potentially increase phenytoin serum levels.

Table 1 Drugs That May Potentially Increase Phenytoin Serum Levels

Drug Classes	Drugs In Each Class (such as ^a)
Alcohol (acute intake)	
Analgesic/Anti-inflammatory agents	Azapropazone Phenylbutazone Salicylates
Anesthetics	Halothane
Antibacterial agents	Chloramphenicol Erythromycin Isoniazid Sulfadiazine Sulfamethizole Sulfamethoxazole-trimethoprim Sulfaphenazole Sulfisoxazole Sulfonamides
Anticonvulsants	Felbamate Oxcarbazepine

Drug Classes	Drugs In Each Class (such as ^a)
	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 Viloxazine
Calcium channel blockers/Cardiovascular agents	Amiodarone Dicumarol Diltiazem Nifedipine Ticlopidine
H ₂ -antagonists	Cimetidine
HMG-CoA reductase inhibitors	Fluvastatin
Hormones	Estrogens
Immunosuppressant drugs	Tacrolimus
Oral hypoglycemic agents	Tolbutamide
Proton pump inhibitors	Omeprazole
Serotonin re-uptake inhibitors	Fluoxetine Fluvoxamine Sertraline

^a This list is not intended to be inclusive or comprehensive. Individual drug labels should be consulted.

Drugs that may decrease phenytoin serum levels

Table 2 summarizes the drug classes that may potentially decrease phenytoin serum levels.

Table 2 Drugs That May Decrease Phenytoin Serum Levels

Drug Classes	Drugs In Each Class (such as ^a)
Alcohol (chronic intake)	
Antibacterial agents	Ciprofloxacin Rifampin
Anticonvulsants	Vigabatrin
Antineoplastic agents	Bleomycin Carboplatin Cisplatin Doxorubicin Methotrexate
Antiulcer agents	Sucralfate
Antiretrovirals	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Bronchodilators	Theophylline
Cardiovascular agents	Reserpine
Folic acid	Folic acid
Hyperglycemic agents	Diazoxide
St. John's Wort	St. John's Wort

^a This list is not intended to be inclusive or comprehensive. Individual drug labels should be consulted.

Molindone hydrochloride contains calcium ions, which interfere with the absorption of phenytoin. Ingestion times of phenytoin and calcium preparations, including antacid preparations containing calcium, should be staggered to prevent absorption problems.

Drugs that may either increase or decrease phenytoin serum levels

Table 3 summarizes the drug classes that may either increase or decrease phenytoin serum levels.

Table 3 Drugs That May Either Increase Or Decrease Phenytoin Serum Levels

Drug Classes	Drugs In Each Class (such as^a)
Antibacterial agents	Ciprofloxacin
Anticonvulsants	Carbamazepine Phenobarbital Sodium valproate ^b Valproic acid ^b
Antineoplastic agents	
Psychotropic agents	Chlordiazepoxide Diazepam Phenothiazines

^a This list is not intended to be inclusive or comprehensive. Individual drug labels should be consulted.

^b Sodium valproate and valproic acid are similar medications. The term valproate has been used to represent these medications.

Drugs whose serum levels and/or effects may be altered by phenytoin

Table 4 summarizes the drug classes whose serum levels and/or effects may be altered by phenytoin.

Table 4 Drugs Whose Serum Levels and/or Effects May be Altered by Phenytoin

Drug Classes	Drugs In Each Class (such as^a)
Antibacterial agents	Doxycycline Rifampin Tetracycline
Anticoagulants	Warfarin Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban
Anticonvulsants	Carbamazepine Lamotrigine Phenobarbital Sodium valproate ^b Valproic acid ^b Lacosamide

Drug Classes	Drugs In Each Class (such as ^a)
Antifungal agents	Azoles Posaconazole Voriconazole
Anthelmintics	Albendazole Praziquantel
Antineoplastic agents	Teniposide
Antiplatelets	Ticagrelor
Antiretrovirals	Delavirdine Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Bronchodilators	Theophylline
Calcium channel blockers/Cardiovascular agents	Digitoxin Digoxin Disopyramide Mexiletine Nicardipine Nimodipine Nisoldipine Quinidine Verapamil
Corticosteroids	
Cyclosporine	
Diuretics	Furosemide
HMG-CoA reductase inhibitors	Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin
Hormones	Estrogens Oral contraceptives (see Sections 4.4 and

Drug Classes	Drugs In Each Class (such as ^a)
	4.6)
Hyperglycemic agents	Diazoxide
Immunosuppressant drugs	
Neuromuscular blocking agents	Alcuronium Cisatracurium Pancuronium Rocuronium Vecuronium
Opioid analgesics	Methadone
Oral hypoglycemic agents	Chlorpropamide Glyburide Tolbutamide
Psychotropic agents/Antidepressants	Clozapine Paroxetine Quetiapine Sertraline
Vitamin D	Vitamin D
Folic acid	Folic acid

^a This list is not intended to be inclusive or comprehensive. Individual drug labels should be consulted.

^b Sodium valproate and valproic acid are similar medications. The term valproate has been used to represent these medications.

Although not a true drug interaction, tricyclic antidepressants may precipitate seizures in susceptible patients and phenytoin dosage may need to be adjusted.

Hyperammonemia with Concomitant Use of Valproate

Concomitant administration of phenytoin and valproate has been associated with an increased risk of valproate-associated hyperammonemia. Patients treated concomitantly with these two drugs should be monitored for signs and symptoms of hyperammonemia.

Drug-Enteral Feeding/Nutritional Preparations Interaction

Literature reports suggest that patients who have received enteral feeding preparations and/or related nutritional supplements have lower than expected phenytoin plasma levels. It is therefore suggested that phenytoin not be administered concomitantly with an enteral

feeding preparation. More frequent serum phenytoin level monitoring may be necessary in these patients.

Drug-Laboratory Test Interactions

Phenytoin may cause decreased serum levels of protein-bound iodine (PBI). It may also produce lower than normal values for dexamethasone or metyrapone tests. Phenytoin may cause increased serum levels of glucose, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT). Phenytoin may affect blood calcium and blood sugar metabolism rates.

4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation

Fertility

In animal studies, phenytoin had no direct effect on fertility.

Usage in Pregnancy

Phenytoin crosses the placenta in humans.

A number of reports suggest an association between the use of anticonvulsant drugs by women with epilepsy and a higher incidence of birth defects in children born to these women. Less systematic or anecdotal reports suggest a possible similar association with the use of all known anticonvulsant drugs.

The reports suggesting a higher incidence of birth defects in children of drug-treated epileptic women cannot be regarded as adequate to prove a definite cause and effect relationship. There are intrinsic methodological problems in obtaining adequate data on drug teratogenicity in humans. Genetic factors or the epileptic condition itself may be more important than drug therapy in leading to birth defects. The great majority of mothers on anticonvulsant medication deliver normal infants. 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. In individual cases where the severity and frequency of the seizure disorder are such that the removal of medication does not pose a serious threat to the patient, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy, although it cannot be said with any confidence that even minor seizures do not pose some hazard to the developing embryo or fetus. The prescribing physician will wish

to weigh these considerations in treating or counseling epileptic women of child-bearing potential.

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 anticonvulsant drugs, there have been reports of a fetal hydantoin syndrome. This consists of pre-natal dysmorphic facial features, nail and digit hypoplasia, growth deficiency (including microcephaly), and mental deficiency in children born to mothers who have received phenytoin.

There have been isolated reports of malignancies, including neuroblastoma, in children whose mothers received phenytoin during pregnancy.

Phenytoin should only be used in women of childbearing potential and pregnant women if the potential benefit outweighs the risk. When appropriate, counsel pregnant women and women of childbearing potential about alternative therapeutic options.

An increase in seizure frequency during pregnancy occurs in a high proportion of patients because of altered phenytoin absorption or metabolism. Periodic measurement of serum phenytoin levels is particularly valuable in the management of a pregnant epileptic patient as a guide to an appropriate adjustment of dosage. However, postpartum restoration of the original dosage will probably be indicated.

Neonatal coagulation defects have been reported within the first 24 hours in babies born to epileptic mothers receiving phenobarbital and/or phenytoin. Vitamin K has been shown to prevent or correct this defect and has been recommended to be given to the mother before delivery and to the neonate after birth.

Women of childbearing potential who are not planning a pregnancy should be advised regarding the use of effective contraception during treatment. Phenytoin may result in a failure of the therapeutic effect of hormonal contraceptives (see Section **4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction**).

Phenytoin is teratogenic in rats, mice and rabbits.

Usage in Nursing Mothers

Breast-feeding is not recommended for women taking this drug because phenytoin appears to be secreted in low concentrations in human milk. Phenytoin concentration in breast milk is approximately one-third of the corresponding maternal plasma concentration.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Patients should be advised not to drive a car or operate potentially dangerous machinery until it is known that this medication does not affect their ability to engage in these activities.

4.8 Undesirable Effects

The following adverse reactions have been reported with phenytoin (frequency unknown – cannot be estimated from available data):

Body as a Whole: Anaphylactoid reaction and anaphylaxis.

Central Nervous System: Adverse reactions in this body system are common and are usually dose related. Reactions include nystagmus, ataxia, slurred speech, decreased coordination, and mental confusion. Cerebellar atrophy has been reported, and appears more likely in settings of elevated phenytoin levels and/or long-term phenytoin use (see Section 4.4 **Special Warnings and Precautions for Use – Central Nervous System Effect**).

Dizziness, vertigo, insomnia, transient nervousness, motor twitchings, 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.

Connective Tissue System: Coarsening of the facial features, enlargement of the lips, gingival hyperplasia, hypertrichosis, and Peyronie's disease.

Gastrointestinal System: Acute hepatic failure, toxic hepatitis, liver damage, vomiting, nausea, and constipation (see Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Hepatic Injury**).

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. Macrocytosis and megaloblastic anemia have also occurred. Lymphadenopathy including benign lymph node hyperplasia, pseudolymphoma, lymphoma, and Hodgkin's disease have been reported (see Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Hematopoietic System**). Pure red cell aplasia has also been reported.

Immunologic: HSS/DRESS (see Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms**), systemic lupus erythematosus, periarteritis nodosa, and immunoglobulin abnormalities. Angioedema has been reported (see Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Angioedema**).

Investigations: Thyroid function test abnormal.

Dermatologic System: 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 that may be fatal have included bullous, exfoliative, or purpuric dermatitis; lupus erythematosus, AGEP, SJS, and TEN (see Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Serious Dermatologic Reactions**). Urticaria has been reported.

Special Senses: Taste perversion.

Musculoskeletal System: Bone fractures and osteomalacia have been associated with long-term (>10 years) use of phenytoin by patients with chronic epilepsy. Osteoporosis and other disorders of bone metabolism, such as hypocalcemia, hypophosphatemia and decreased levels of vitamin D metabolites have also been reported.

4.9 Overdose

The lethal dose in pediatric patients is not known. The lethal dose in adults is estimated to be 2 g to 5 g. The initial symptoms are nystagmus, ataxia, and dysarthria. Other signs are tremor, hyperreflexia, somnolence, drowsiness, lethargy, slurred speech, blurred vision, nausea, and vomiting. The patient may become comatose and hypotensive. Bradycardia and asystole/cardiac arrest have been reported (see Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Cardiac Effects**). Death is due to respiratory and circulatory depression.

There are marked variations among individuals with respect to phenytoin serum levels where toxicity may occur. Nystagmus on lateral gaze usually appears at 20 mcg/mL and ataxia at 30 mcg/mL. Dysarthria and lethargy appear when the serum concentration is >40 mcg/mL, but a concentration as high as 50 mcg/mL has been reported without evidence of toxicity. As much as 25 times the therapeutic dose has been taken to result in a serum concentration >100 mcg/mL with complete recovery. Irreversible cerebellar dysfunction and atrophy have been reported.

Treatment

Treatment is non-specific since there is no known antidote.

The adequacy of the respiratory and circulatory systems should be carefully observed and appropriate supportive measures employed. Hemodialysis can be considered since phenytoin is not completely bound to plasma proteins. Total exchange transfusion has been used in the treatment of severe intoxication in pediatric patients.

In acute overdosage the possibility of the presence of other CNS depressants, including alcohol, should be borne in mind.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

Phenytoin is an anticonvulsant drug, which can be useful in the treatment of epilepsy. The primary site of action appears to be the motor cortex where spread of seizure activity is inhibited. Possibly by promoting sodium efflux from neurons, phenytoin tends to stabilize the threshold against hyperexcitability caused by excessive stimulation or environmental

changes capable of reducing membrane sodium gradient. This includes the reduction of post-tetanic potentiation at the synaptic levels. Loss of post-tetanic potentiation prevents cortical seizure foci from detonating adjacent cortical areas. Phenytoin reduces the maximal activity of brain stem centers responsible for the tonic phase of tonic-clonic (grand mal) seizures.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Phenytoin is a weak acid and has limited hydrosolubility, even in the intestine. The compound undergoes a slow and somewhat variable absorption after oral administration. After absorption is complete, it is rapidly distributed into all tissues.

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 with recommended doses of 300 mg/day. For phenytoin oral suspension, peak serum levels occur 1½ to 3 hours after administration. Phenytoin has an apparent volume of distribution of 0.6 L/kg and is highly bound (90%) to plasma proteins, mainly albumin.

Free phenytoin levels may be altered in patients whose protein-binding characteristics differ from normal. Phenytoin is distributed into the cerebrospinal fluid (CSF), saliva, semen, gastrointestinal fluids, bile, and breast milk. The concentration of phenytoin in the CSF, brain, and saliva approximates the level of free phenytoin in plasma.

Phenytoin is biotransformed in the liver by oxidative metabolism. The major pathway involves 4-hydroxylation, which accounts for 80% of all metabolites. CYP2C9 plays the major role in the metabolism of phenytoin (90% of net intrinsic clearance), while CYP2C19 has a minor involvement in this process (10% of net intrinsic clearance). This relative contribution of CYP2C19 to phenytoin metabolism may, however, increase at higher phenytoin concentrations.

Because the cytochrome systems involved in phenytoin hydroxylation in the liver are saturable at high serum concentrations, small incremental doses of phenytoin may increase the half-life and produce very substantial increases in serum levels when these are in or above the upper therapeutic range. The steady-state level may be disproportionately increased with resultant intoxication from an increase in dosage of 10% or more. The clearance of phenytoin has been shown to be impaired by CYP2C9

inhibitors, such as phenylbutazone and sulfaphenazole. Impaired clearance has also been shown to occur in patients administered CYP2C19 inhibitors, such as ticlopidine.

Most of the drug is excreted in the bile as inactive metabolites, which are then reabsorbed from the intestinal tract and eliminated in the urine partly through glomerular filtration but, more importantly via tubular secretion. Less than 5% of phenytoin is excreted as the parent compound.

In most patients maintained at a steady dosage, stable phenytoin serum levels are achieved. There may be wide interpatient variability in phenytoin serum levels with equivalent dosages. Patients with unusually low serum levels may be non-compliant or hypermetabolizers of phenytoin. Unusually high levels result from liver disease, congenital enzyme deficiency or drug interactions, which result in metabolic interference. Patients with large variations in phenytoin serum levels, despite standard doses, present a difficult clinical problem. Serum level determinations in such patients may be particularly helpful. When they are necessary, they should be obtained at least 7 to 10 days after treatment initiation, dosage change, or addition or subtraction of another drug to the regimen so that equilibrium or steady-state will have been achieved. Trough levels, obtained just prior to the patient's next scheduled dose, provide information about clinically effective serum level range and confirm patient compliance. Peak drug levels, obtained at the time of expected peak concentration, indicate an individual's threshold for emergence of dose-related side effects.

Special Populations

Patients with Renal or Hepatic Disease

See Section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use - General**.

Age

Phenytoin clearance tends to decrease with increasing age (20% less in patients over 70 years of age relative to that in patients 20-30 years of age). Phenytoin dosing requirements are highly variable and must be individualized (see Section **4.2 Posology and Method of Administration - Dosing in Special Populations - Elderly patients**).

5.3 Preclinical Safety Data

Carcinogenesis

In a transplacental and adult carcinogenicity study, phenytoin was administered in diet at 30 to 600 ppm to mice and 240 to 2400 ppm to rats. Hepatocellular tumors were increased at the higher doses in mice and rats. In additional studies, mice received 10 mg/kg, 25 mg/kg, or 45 mg/kg and rats were given 25 mg/kg, 50 mg/kg, or 100 mg/kg in the diet for 2 years. Hepatocellular tumors in mice increased at 45 mg/kg. No increases in tumor incidence were observed in rats. These rodent tumors are of uncertain clinical significance.

Genetic toxicity studies showed that phenytoin was not mutagenic in bacteria or in mammalian cells *in vitro*. It is clastogenic *in vitro* but not *in vivo*.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

The suspension also contains carboxymethylcellulose sodium, citric acid anhydrous, flavors, glycerin, magnesium aluminium silicate, polysorbate 40, purified water, sodium benzoate, sucrose, and vanillin. The 125 mg/5 mL suspension also contains FD&C yellow No. 6. Maximum alcohol content is not greater than 0.6%.

6.2 Incompatibilities

None known.

6.3 Shelf-life

Please see details on container.

6.4 Special Precautions for Storage

Store below 30°C (86°F). Protect from freezing and light.

6.5 Nature and Contents of Container

Phenytoin suspension (125 mg/5 mL): amber bottle

Each bottle contains 8 fl.oz. (237 mL).

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Viatrix (Thailand) Limited

Manufactured by:

Pharmacia and Upjohn Company LLC, 7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, United States of America

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBERS

1C 24/63

9. DATE OF AUTHORIZATION

25 May 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

20 May 2022

WARNINGS (based on Ministry of Public Health Announcement)

1. The drug may cause drowsiness, do not drive a car or operate machinery, or drink alcohol or beverages containing alcohol while taking the drug.
2. The drug may cause hematologic disorder.
3. Do not use the drug while pregnant because it may cause teratogenesis.
4. Use the drug with caution in patients with liver and kidney disease.
5. If there is erythema multiforme or flu-like symptom after use, stop using this drug and consult the physician immediately.
6. Is contraindicated in patients who have ever been hypersensitive to this drug.
7. If the following symptoms occur during using this drug, e.g., fever, erythema multiforme, vesicle, skin lesions and other lesions appear in the mucous membranes (such as in the mouth cavity, throat, nasal cavity, sexual organs) and conjunctivitis, stop using this drug and consult the physician immediately as this may be Stevens-Johnson syndrome.

ไดแลนติน (ชนิดยาน้ำแขวนตะกอน) DILANTIN® (ORAL SUSPENSION)

1. ชื่อยา

ไดแลนติน (ชนิดยาน้ำแขวนตะกอน)

2. สูตรยา

phenytoin (ฟีนัยโทอิน) เป็นยาต้านการชักที่มีโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายกับ barbiturates แต่มีวงห้าเหลี่ยม (5-membered ring) ชื่อทางเคมีคือ 5,5-diphenyl-2,4-imidazolidinedione

ไดแลนติน (ชนิดยาน้ำแขวนตะกอน 125 มก./5 มล.)

3. ลักษณะยา

ชนิดยาน้ำแขวนตะกอน

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

phenytoin มีข้อบ่งใช้สำหรับควบคุมอาการชักชนิดที่มีการเกร็ง-กระตุกทั้งตัว (grand mal) และการชักชนิด complex partial (psychomotor และ temporal lobe) ใช้ป้องกันและรักษาอาการชักที่เกิดขึ้นระหว่างหรือหลังการผ่าตัดระบบประสาท (ผ่าตัดสมองและประสาท) ยังมีการนำ phenytoin มาใช้รักษาอาการปวดของเส้นประสาทสมองเส้นที่ห้า (trigeminal neuralgia) แต่ควรนำมาใช้เป็นยาในการรักษาลำดับที่สองในกรณีที่ carbamazepine ใช้ไม่ได้ผลหรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ทนต่อ carbamazepine เท่านั้น

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

ข้อมูลทั่วไป

ตำรับ phenytoin ชนิดแคปซูลและสารละลายสำหรับฉีดที่ผสมขึ้นนั้นใช้ phenytoin ที่อยู่ในรูป

ของเกลือ sodium ส่วน phenytoin ชนิดที่เป็นกรดอิสระนั้นใช้สำหรับเตรียมเป็นยาน้ำแขวนตะกอน phenytoin ขนาด 125 มก./5 มล.) และยาเม็ด phenytoin เนื่องจากปริมาณยาเมื่อใช้ในรูปของกรดอิสระมากกว่าในรูปเกลือ sodium ประมาณ 8% จึงอาจมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาและคอยวัดระดับยาในซีรัมเมื่อมีการเปลี่ยนยาที่เตรียมขึ้นจากรูปแบบกรดอิสระมาเป็นรูปเกลือและในทางกลับกันการเปลี่ยนยาระหว่างยาเม็ดและยาน้ำแขวนตะกอนอาจมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาและคอยวัดระดับยาในซีรัม

สำหรับชนิดรับประทาน ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละรายให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด ในบางรายอาจมีความจำเป็นต้องวัดระดับยาในซีรัมเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมระดับยาในซีรัมที่ควบคุมอาการได้อย่างพอเหมาะและปราศจากอาการเป็นพิษทางคลินิกมักอยู่ในช่วง 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ถึง 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร อย่างไรก็ตามในบางรายที่มีอาการชักแบบ grand mal ที่มีอาการน้อยอาจควบคุมได้ด้วยระดับยาในซีรัมที่ต่ำกว่านี้อาจจำเป็นต้องให้ยาในขนาดแนะนำในช่วง 7 ถึง 10 วันเพื่อให้ได้ระดับยาในซีรัมที่คงที่และไม่ควรทำการเปลี่ยนแปลงขนาดยา (เพิ่มหรือลด) ในช่วงที่สั้นกว่า 7 ถึง 10 วัน

phenytoin ชนิดยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน ห้ามนำมาใช้สำหรับฉีด

ขนาดยาในผู้ใหญ่สำหรับรักษาอาการชัก

ขนาดยาที่แบ่งให้ต่อวัน

ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนอาจเริ่มต้นด้วยขนาด 125 มก. (5 มล.) ของยาน้ำแขวนตะกอนขนาด 125 มก./5 มล. วันละ 3 ครั้งแล้วค่อยปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับความต้องการในแต่ละรายอาจเพิ่มขึ้นถึง 625 มก. (25 มล.) ต่อวันได้ถ้าจำเป็น

การรับประทานยาโดยเริ่มต้นในขนาดสูง (loading dose) กรณีไม่ฉุกเฉินในผู้ป่วยผู้ใหญ่
การรับประทานยา phenytoin โดยเริ่มต้นในขนาดสูงอาจใช้กรณีเริ่มต้นการรักษาที่ไม่ฉุกเฉินในผู้ใหญ่ที่ต้องการระดับยาที่คงที่ในซีรัมอย่างรวดเร็วและสำหรับผู้ที่ไม่ต้องการให้ยาทางหลอดเลือดดำรูปแบบการให้ยานี้ควรจะใช้เฉพาะกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในคลินิกหรือโรงพยาบาลซึ่งสามารถเฝ้าระวังระดับ phenytoin ในซีรัมได้อย่างใกล้ชิดผู้ป่วยที่มีประวัติโรคไตหรือตับไม่ควรได้รับการรับประทานยาโดยเริ่มต้นในขนาดสูง

ขนาดยารับประทานที่ให้เริ่มต้นในขนาดสูงที่แนะนำคือ phenytoin 1 กรัมแบ่งให้ 3 ครั้ง (400 มก., 300 มก. และ 300 มก.) และให้ห่างกันครั้งละ 2 ชั่วโมงการให้ยาเพื่อคงระดับยา

(maintenance dosage) โดยปกติจะเริ่มให้ 24 ชั่วโมงหลังจากการให้ยาเริ่มต้นในขนาดสูง พร้อมกับการตรวจวัดระดับยาในซีรัมบ่อยๆ

ขนาดยาในเด็กสำหรับรักษาอาการชัก

เริ่มต้นด้วย ขนาด 5 มก./กก./วัน แบ่งให้ในขนาดเท่าๆกันวันละ 2 หรือ 3 ครั้ง และปรับขนาดยาที่ให้ต่อมาเป็นเฉพาะราย จนได้ขนาดสูงสุด 300 มก./วัน ขนาดยาสำหรับคงระดับยา (maintenance dosage) ที่แนะนำต่อวันมักจะเป็น 4 มก./กก. ถึง 8 มก./กก. เด็กที่อายุมากกว่า 6 ขวบและวัยรุ่นอาจต้องการขนาดยาต่ำสุดของผู้ใหญ่ (300 มก./วัน)

ขนาดยาในผู้ใหญ่สำหรับรักษาอาการปวดของเส้นประสาทสมองเส้นที่ห้า (Trigeminal Neuralgia)

ยังไม่มีการศึกษาที่ระบุขนาดยาที่ให้ประสิทธิผลทางคลินิกได้แน่ชัด มีรายงานการให้ขนาดยา 300-500 มก. ต่อวันโดยแบ่งให้วันละหลายครั้งในผู้ใหญ่ ควรปรับขนาดยาตามการตอบสนองทางคลินิก และควรให้วัดระดับ phenytoin ในซีรัม ระดับของ phenytoin ทั้งหมดไม่ควรเกิน 20 ไมโครกรัม/มล.

การให้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยโรคไตหรือตับ

ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ผู้ป่วยสูงอายุ

ค่า phenytoin clearance ลดลงเล็กน้อยในผู้ป่วยสูงอายุ และอาจต้องปรับลดขนาดยาหรือความถี่ในการให้ยา (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – ประชากรกลุ่มพิเศษ – อายุ)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามให้ phenytoin ในผู้ป่วยที่แพ้ phenytoin หรือส่วนประกอบอื่นๆในยาน้ำแขวนตะกอนหรือ hydantoins อื่นๆ

ห้ามให้ phenytoin ร่วมกับ delavirdine เนื่องจากอาจก่อให้เกิดการสูญเสียการตอบสนองต่อไวรัส และอาจทำให้ดื้อต่อ delavirdine หรือสารยับยั้งรีเวิร์สทรานสคริปเตสกลุ่มที่ไม่ใช่นิวคลีโอไซด์ (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ทั่วไป

phenytoin ไม่มีผลต่อโรคลมชักชนิดที่มีการหมดสติชั่วคราว [absence (petit mal)] ถ้ามีอาการชักแบบเกร็งกระตุก (grand mal) และชนิด absence (petit mal) seizure อยู่ด้วยกัน จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการให้ยาอื่นร่วมด้วย

phenytoin ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับอาการชักเนื่องจากน้ำตาลในเลือดต่ำหรือสาเหตุจากเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ควรใช้วิธีการวินิจฉัยที่เหมาะสมตามข้อบ่งชี้

ไม่ควรหยุดยา phenytoin อย่างทันทีเนื่องจากมีโอกาสที่เพิ่มความถี่ในการชักรวมทั้งภาวะลมชักแบบไม่หยุด (status epilepticus) เมื่อแพทย์มีความเห็นว่ามีอาการจำเป็นต้องลดขนาดยาหยุดใช้ยาหรือแทนด้วยยาต้านอาการชักตัวอื่นควรกระทำอย่างค่อยเป็นค่อยไปอย่างไรก็ตามเมื่อมีการแพ้ยาหรือมีปฏิกิริยาแพ้ยาเกิดขึ้นอาจจำเป็นต้องแทนด้วยการรักษาแบบอื่นอย่างรวดเร็วในกรณีเช่นนี้การให้การรักษาอื่นที่ทดแทนควรใช้ยาต้านอาการชักที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่มที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบ hydantoin

มีผู้ป่วยน้อยรายที่รักษาด้วย phenytoin แล้วพบว่าการเมตาโบไลซ์ยาได้ช้ามากเมแทบอลิซึมที่ช้านี้อาจเนื่องจากมีเอนไซม์อยู่จำกัดและขาดการเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ซึ่งน่าจะเป็นปัจจัยทางพันธุกรรม (polymorphism)

การดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากในระยะเวลายันสั้น (acute alcoholic intake) อาจทำให้ระดับ phenytoin ในซีรัมสูงขึ้นในขณะที่การดื่มสุราเรื้อรังอาจลดระดับยาในซีรัมลง

เนื่องจากส่วนของ phenytoin ในรูปอิสระเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตหรือตับ หรือในผู้ที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) จึงควรแปลผลความเข้มข้นของ phenytoin ทั้งหมดในพลาสมาด้วยความระมัดระวัง ความเข้มข้นของ phenytoin ในรูปอิสระอาจเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง (hyperbilirubinemia) การใช้ค่าความเข้มข้นของ phenytoin ในรูปอิสระอาจเป็นประโยชน์มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้

การฆ่าตัวตาย

มีรายงานเรื่องความคิดและพฤติกรรมในการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยกลุ่มยาด้านการชักในหลายข้อบ่งชี้การศึกษาวิเคราะห์หรืออภิमान (meta-analysis) ของการศึกษาทดลองแบบสุ่ม

ของยาต้านชักหลายชนิด โดยเปรียบเทียบกัหายาแสดงให้เห้่นว่ามีความเสี่ยงของความคิด และพฤติกรรมในการฆ่าตัวตายเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ยังไม่ทราบถึงกลไกของความเสี่ยงนี้และข้อมูลที่มีอยู่ไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจาก phenytoin

ผลต่อหัวใจ

มีรายงานพบภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติและหัวใจห้องล่างหยุดบีบตัว (asystole) / หัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) ซึ่งโดยส่วนใหญ่สัมพันธ์กับความเป็็นพิษที่เกิดจาก phenytoin (ดูหัวข้อ 4.9 การได้รับยาเกินขนาด) นอกจากนั้นยังพบผลต่อหัวใจดังกล่าวในขนาดยาและระดับยาของ phenytoin ที่แนะนำด้วย

กลุ่มอาการภาวะภูมิไวเกิน/ปฏิกิริยาต่อยาร่วมกับภาวะอีโอซิโนฟิลมากและอาการทั่วระบบร่างกาย

มีรายงานกลุ่มอาการภาวะภูมิไวเกิน(hypersensitivity syndrome; HSS) หรือปฏิกิริยาต่อยาร่วมกับภาวะอีโอซิโนฟิลมากและอาการทั่วระบบร่างกาย (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS) ในผู้ป่วยที่รับประทานยากันชัก รวมถึง phenytoin ถึงขั้นเสียชีวิตหรือคุกคามต่อชีวิตได้ในบางสถานการณ์เหล่านี้

โดยทั่วไป HSS/DRESS มักแสดงออกมาให้เห็นโดยไม่จำกัดเพียงแต่อาการไข้ ผื่น และ/หรือต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ซึ่งมีระบบอวัยวะอื่นๆ เกี่ยวข้องด้วย เช่น ตับอักเสบ (hepatitis) ไตอักเสบ (nephritis) ความผิดปกติทางโลหิตวิทยา (hematological abnormalities) กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) หรือปอดอักเสบ (pneumonitis) อาการเริ่มต้นอาจมีลักษณะคล้ายกับการติดเชื้อไวรัสเฉียบพลัน อาการแสดงที่พบบ่อยอื่นๆ รวมถึงอาการปวดข้อ (arthralgia) ดีซ่าน ภาวะตับโต จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดเพิ่มขึ้น และภาวะอีโอซิโนฟิลมากช่วงเวลาระหว่างที่ได้รับยาครั้งแรกจนเกิดอาการแสดงมักจะประมาณ 2 ถึง 4 สัปดาห์ แต่ก็เคยมีรายงานในผู้ป่วยหลายรายที่ได้รับยาต้านการชักเป็นเวลา 3 เดือนหรือมากกว่า หากมีอาการแสดงและอาการดังกล่าวเกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินทันทีและควรหยุด phenytoin หากไม่สามารถหาสาเหตุอื่นๆสำหรับอาการแสดงและอาการดังกล่าวได้

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด HSS/DRESS ได้แก่ผู้ป่วยผิวดำ ผู้ป่วยที่เคยมีอาการนี้ในอดีต (กับ phenytoin หรือยาต้านการชักอื่นๆ) ผู้ป่วยที่มีประวัติบุคคลในครอบครัวมีอาการนี้ และผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน อาการอาจรุนแรงมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติว่ามีปฏิกิริยาต่อยามาก่อน

ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ระดับ phenytoin ในซีรัมที่คงอยู่ในระดับสูงอย่างต่อเนื่องกว่าช่วงที่เหมาะสมอาจทำให้เกิดภาวะสับสนทางจิตตั้งเช่น “อาการเพ้อ (delirium)” “โรคจิต (psychosis)” หรือ “โรคสมอง (encephalopathy)” หรือสมองส่วนซีรีเบลลัมทำงานผิดปกติถาวรซึ่งเกิดได้น้อยมาก และ/หรือสมองส่วนซีรีเบลลัมฝ่อเมื่อมีอาการแสดงเริ่มแรกของความเป็นพิษอย่างเฉียบพลันแนะนำให้ทำการวัดระดับยาในซีรัมหากระดับยาในซีรัมสูงเกินไปให้ทำการลดขนาดยา phenytoin ถ้ายังมีอาการอยู่แนะนำให้หยุดยา phenytoin

ระบบการสร้างเม็ดเลือด

มีรายงานเป็นระยะๆ ถึงภาวะแทรกซ้อนต่อการสร้างเม็ดเลือด โดยบางรายถึงขั้นเสียชีวิต ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการให้ phenytoin ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้รวมถึงภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกิน (leukopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte ต่ำ (granulocytopenia) หรือต่ำมากและภาวะขาดเม็ดเลือดทุกชนิดโดยที่มีหรือไม่มี การกดของไขกระดูก

มีรายงานหลายฉบับที่เสนอแนะไว้ว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง phenytoin และการเกิดโรคต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) เฉพาะที่หรือเป็นทั่วไปทั้งตัวได้แก่ benign lymph node hyperplasia, pseudolymphoma, lymphoma และ Hodgkin's disease ถึงแม้ว่ายังไม่ได้ชี้ชัดถึงความสัมพันธ์ของสาเหตุและผลที่เกิดขึ้นการเกิด lymphadenopathy บ่งบอกถึงความจำเป็นที่จะต้องแยกโรคดังกล่าวจากพยาธิสภาพของต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่นต่อมน้ำเหลืองโตอาจพบอาการและอาการแสดงของภาวะคล้าย HSS/DRESS ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – กลุ่มอาการภาวะภูมิไวเกิน/ปฏิกิริยาต่อยาร่วมกับภาวะอีโอซิโนฟิลมากและอาการทั่วระบบร่างกาย) ในผู้ป่วยทุกรายที่มี lymphadenopathy จะต้องมีการคอยติดตามสังเกตอาการในช่วงเวลานานขึ้นและควรพยายามอย่างสุดความสามารถที่จะควบคุมอาการชั้ด้วยการให้ยาต้านชั้ตัวอื่น

แม้จะเคยมีโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ผิดปกติ (macrocytosis and megaloblastic anemia) เกิดขึ้นสภาวะเช่นนี้มักจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยกรด folic ถ้าเสริมกรด folic ร่วมกับการรักษาด้วย phenytoin อาจทำให้การควบคุมอาการโรคลมชักได้ผลน้อยลงได้

การบาดเจ็บของตับ

การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ (biotransformation) ที่สำคัญของ phenytoin เกิดในตับ

มีรายงานการเกิดตับอักเสบเนื่องจากพิษยาและตับถูกทำลายและจะมีอยู่น้อยรายที่อาจทำให้ถึงตายได้

มีรายงานถึงผู้ป่วยที่ได้รับ phenytoin เกิดความเป็นพิษต่อตับอย่างเฉียบพลันรวมทั้งภาวะตับล้มเหลวเฉียบพลัน (acute hepatic failure) ซึ่งเกิดขึ้นไม่บ่อยนัก โดยอุบัติการณ์เหล่านี้มักจะเกิดภายใน 2 เดือนแรกที่รักษาและอาจเกี่ยวข้องกับ HSS/DRESS (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – กลุ่มอาการภาวะภูมิไวเกิน/ปฏิกิริยาต่อยาพร้อมกับภาวะอีโอซิโนฟิลมากและอาการทั่วระบบร่างกาย) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ที่ป่วยหนักอาจแสดงอาการของความเป็นพิษในระยะแรกเริ่มได้

ความเป็นพิษต่อตับเฉียบพลันจากยา phenytoin มีการดำเนินโรคได้ตั้งแต่ตับคืนสภาพเดิมอย่างรวดเร็วจนถึงตายได้ในผู้ป่วยที่ตับเป็นพิษอย่างเฉียบพลันเหล่านี้ควรหยุดให้ยา phenytoin อย่างทันทีและไม่ให้ยานี้ซ้ำอีก

ความเสี่ยงที่จะเกิดความเป็นพิษต่อตับและปฏิกิริยาภูมิไวเกินอื่นๆ ต่อ phenytoin อาจสูงขึ้นในผู้ป่วยผิวดำ

ปฏิกิริยาต่อผิวหนังอย่างรุนแรง

Phenytoin สามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังอย่างรุนแรง (severe cutaneous adverse reactions (SCARs)) ซึ่งพบได้น้อย เช่น acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา - ระบบผิวหนัง) ผิวหนังอักเสบหลุดลอกเป็นแผ่น (exfoliative dermatitis) Stevens-Johnson syndrome (SJS) Toxic epidermal necrolysis (TEN) และกลุ่มอาการ DRESSซึ่งทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ ถึงแม้ว่าปฏิกิริยาทางผิวหนังที่รุนแรงอาจเกิดขึ้นได้โดยที่ไม่มีอาการ ผู้ป่วยควรจะได้รับ การเตือนว่าอาจเกิดผื่นและอาการอื่นๆ ของ HSS/DRESS (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – กลุ่มอาการภาวะภูมิไวเกิน/ปฏิกิริยาต่อยาพร้อมกับภาวะอีโอซิโนฟิลมากและอาการทั่วระบบร่างกาย) ผู้ป่วยควรรีบพบแพทย์ทันทีเพื่อขอคำแนะนำในการรักษาเมื่อพบว่ามีอาการหรืออาการแสดงดังกล่าว แพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาเมื่อพบว่ามีผื่นเกิดขึ้น ถ้าเป็นผื่นที่มีลักษณะไม่รุนแรง (คล้ายผื่นหัดหรือแบบไขดำแดง) (measles-like or scarlatiniform) อาจเริ่มการรักษาต่อหลังจากผื่นได้หายไปหมดหากถ้ามีผื่นปรากฏขึ้นอีกเมื่อให้การรักษาซ้ำอีกครั้งหนึ่งห้ามให้ยา phenytoin อีกต่อไป ความเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อผิวหนังอย่างรุนแรงและปฏิกิริยาภูมิไวเกินอื่นๆ ต่อ

phenytoin อาจสูงขึ้นในผู้ป่วยผิวดำ

จากการศึกษาในผู้ป่วยเชื้อสายจีน พบความสัมพันธ์อย่างมากระหว่างความเสี่ยงของการเกิด SJS/TEN และ human leukocyte antigen HLA-B*1502 (เป็น gene ที่ผันแปรของ HLA-B gene) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine จากหลักฐานที่มีอยู่จำกัดพบว่า HLA-B*1502 อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด SJS/TEN ในผู้ป่วยชาวเอเชียที่ได้รับยา phenytoin ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN

จึงควรพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด SJS/TEN เช่น phenytoin ในผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อ HLA-B*1502 เมื่อมีทางเลือกในการรักษาอื่นที่ให้ผลการรักษาเท่าเทียม

รายงานจากเอกสารอ้างอิงเสนอแนะไว้ว่าการใช้ phenytoin ร่วมกับการได้รับรังสีรักษาบริเวณกะโหลกศีรษะและการค่อยๆลดขนาดยา corticosteroids อาจเกี่ยวข้องกับที่เกิดผื่นแดง (erythema multiforme) และ/หรือ SJS และ/หรือ TEN

Angioedema

มีรายงานภาวะ angioedema ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย phenytoin ควรหยุด phenytoin ทันที หากเกิดอาการของภาวะ angioedema เช่น การบวมที่ใบหน้า รอบปาก หรือทางเดินหายใจส่วนบน (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา-ระบบภูมิคุ้มกัน)

ผลต่อเมแทบอลิซึม

เนื่องจากมีรายงานปลั๊กย่อยซึ่งโยง phenytoin กับการเกิดการกำเริบของโรค porphyria จึงควรระวังการให้ยานี้ในผู้ป่วยที่กำลังเป็นโรคนี้อยู่

มีรายงานถึงภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเนื่องจากยาไปยับยั้งการหลั่งอินซูลิน phenytoin ยังอาจมีผลทำให้น้ำตาลในเลือดผู้ป่วยเบาหวานสูงขึ้น

ผลต่อกล้ามเนื้อและกระดูก

phenytoin และยาด้านการชักอื่นๆเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 ซึ่งมีผลทางอ้อมต่อเมตาโบลิซึมของแร่ธาตุในกระดูกโดยการไปเพิ่มเมตาโบลิซึมของวิตามินดี 3 ซึ่งอาจทำให้เกิดการขาดวิตามินดี 3 และเพิ่มความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการอ่อนตัวของกระดูก (osteomalacia) กระดูกหักกระดูกผุ ภาวะแคลเซียมต่ำในกระแสเลือด และภาวะฟอสเฟตต่ำในกระแสเลือด ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษามานานได้

สตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้

Phenytoin อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อให้ยานี้ในสตรีที่กำลังตั้งครรภ์ การสัมผัสยา phenytoin ก่อนคลอดอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดทารกมีรูปร่างผิดปกติกำเนิดและผลที่ไม่พึงประสงค์ด้านพัฒนาการอื่นๆ (ดูหัวข้อ 4.6 การใช้ยาระหว่างภาวะเจริญพันธุ์ มีครรภ์และให้นมบุตร)

ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin ชนิดรับประทาน

ผู้ป่วยที่ได้รับ phenytoin ควรได้รับการแนะนำถึงความสำคัญที่จะต้องรับประทานยาตามที่แพทย์กำหนดไว้อย่างเคร่งครัดและแจ้งแพทย์ที่รักษาถึงภาวะที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่างๆ ซึ่งทำให้ไม่สามารถรับประทานยาตามที่แพทย์สั่ง เช่น การผ่าตัด เป็นต้น

ควรแนะนำผู้ป่วยให้ใช้อุปกรณ์ตรวจวัดอย่างถูกต้อง เมื่อใช้ผลิตภัณฑ์นี้

ควรให้ผู้ป่วยระมัดระวังในการได้รับยาอื่นหรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์โดยที่ไม่ได้ปรึกษาแพทย์ก่อน

ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำให้แจ้งแพทย์ผู้รักษาถ้าผิวหนังมีผื่นเกิดขึ้น

ควรเน้นให้เห็นความสำคัญของการรักษาสุขภาพปากที่ดีเพื่อลดการเกิด gingival hyperplasia และผลแทรกซ้อนของโรคดังกล่าว

4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น

อันตรกิริยาระหว่างยา

phenytoin จับกับกับโปรตีนในซีรัมพลาสมาอย่างแพร่กระจายและมีแนวโน้มที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งแบบแข่งขันกัน phenytoin ถูกเปลี่ยนแปลงไปโดยเอนไซม์ไซโตโครมในตับ [hepatic cytochrome (CYP)] P450 ได้แก่ CYP2C9 และ CYP2C19 และไวต่ออันตรกิริยาของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเป็นอย่างมากเนื่องจากจะเกิดเมแทบอลิซึมที่ทำให้เกิดการอิ่มตัวได้ การยับยั้งเมแทบอลิซึมอาจทำให้ความเข้มข้นของ phenytoin ที่ไหลเวียนอยู่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดความเป็นพิษของยา

phenytoin เป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยาในตับซึ่งออกฤทธิ์สูงและอาจลดระดับยาที่

เอนไซม์เหล่านี้เปลี่ยนแปลงได้

มียาหลายตัวที่อาจเพิ่มหรือลดระดับ phenytoin ในซีรัมหรืออาจได้รับผลกระทบจากยา phenytoin การวัดระดับ phenytoin ในซีรัมมีประโยชน์อย่างยิ่งเมื่อสงสัยว่าอาจจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

อันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดได้บ่อยที่สุดมีดังนี้

ยาที่อาจเพิ่มระดับ phenytoin ในซีรัม

ตาราง 1 สรุปกลุ่มยาที่อาจเพิ่มระดับ phenytoin ในซีรัม

ตาราง 1 ยาที่อาจเพิ่มระดับ phenytoin ในซีรัม

กลุ่มยา	ยาในแต่ละกลุ่ม (ตัวอย่างเช่น ⁿ)
แอลกอฮอล์ (การดื่มปริมาณมากในระยะเวลาอันสั้น)	
ยาแก้ปวด/ยาต้านการอักเสบ	Azapropazone Phenylbutazone Salicylates
ยาระงับความรู้สึก	Halothane
ยาต้านแบคทีเรีย (ยาปฏิชีวนะ)	Chloramphenicol Erythromycin Isoniazid Sulfadiazine Sulfamethizole Sulfamethoxazole-trimethoprim Sulfaphenazole Sulfisoxazole Sulfonamides
ยาต้านชัก	Felbamate Oxcarbazepine Sodium valproate Succinimides Topiramate

ยาต้านเชื้อรา	Amphotericin B Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Miconazole Voriconazole
ยารักษามะเร็ง	Capecitabine Fluorouracil
กลุ่ม benzodiazepines / ยาที่มีผลต่อจิตประสาท	Chlordiazepoxide Diazepam Disulfiram Methylphenidate Trazodone Viloxazine
ยาปิดกั้นช่องทางเข้า-ออกของแคลเซียม/ ยาที่มีผลต่อหัวใจและหลอดเลือด	Amiodarone Dicumarol Diltiazem Nifedipine Ticlopidine
ยาต้าน H ₂	Cimetidine
ยายับยั้ง HMG-CoA รีดักเตส	Fluvastatin
ฮอร์โมน	Estrogens
ยากดภูมิคุ้มกัน	Tacrolimus
ยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน	Tolbutamide
ยายับยั้ง proton pump	Omeprazole
ยายับยั้งการรีอัพเทคของ serotonin	Fluoxetine Fluvoxamine Sertraline

*ตารางนี้ไม่ได้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมรายชื่อยาให้ครอบคลุมหรือครบถ้วน โปรดอ่านเอกสารกำกับยาของยาแต่ละตัว

ยาที่อาจลดระดับ phenytoin ในซีรัม

ตาราง 2 สรุปกลุ่มยาที่อาจลดระดับ phenytoin ในซีรัม

ตาราง 2 ยาที่อาจลดระดับ phenytoin ในซีรัม

กลุ่มยา	ยาในแต่ละกลุ่ม (ตัวอย่างเช่น ⁿ)
แอลกอฮอล์ (การดื่มสุราเรื้อรัง)	
ยาต้านแบคทีเรีย (ยาปฏิชีวนะ)	Ciprofloxacin Rifampin
ยาด้านชัก	Vigabatrin
ยารักษามะเร็ง	Bleomycin Carboplatin Cisplatin Doxorubicin Methotrexate
ยารักษาแผลในกระเพาะอาหาร	Sucralfate
ยาด้านไวรัส	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
ยาขยายหลอดลม	Theophylline
ยาหัวใจและหลอดเลือด	Reserpine
กรดโฟลิก	กรดโฟลิก
ยาเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด	Diazoxide
St. John's Wort	St. John's Wort

ⁿตารางนี้ไม่ได้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมรายชื่อยาให้ครอบคลุมหรือครบถ้วน โปรดอ่านเอกสารกำกับยาของยาแต่ละตัว

molindone hydrochloride ประกอบด้วย calcium อีออนซึ่งรบกวนการดูดซึมของ phenytoin ควรหลีกเลี่ยงเวลารับประทาน phenytoin และเภสัชภัณฑ์ calcium รวมทั้งยาลดกรดที่มี calcium อยู่เพื่อป้องกันปัญหาการดูดซึม

ยาที่อาจเพิ่มหรือลดระดับ phenytoin ในซีรัม

ตาราง 3 สรุปกลุ่มยาที่อาจเพิ่มหรือลดระดับ phenytoin ในซีรัม

ตาราง 3 ยาที่อาจเพิ่มหรือลดระดับ phenytoin ในซีรัม

กลุ่มยา	ยาในแต่ละกลุ่ม (ตัวอย่างเช่น ^{ก)})
ยาด้านแบคทีเรีย (ยาปฏิชีวนะ)	Ciprofloxacin
ยาด้านชัก	Carbamazepine Phenobarbital Sodium valproate ^{ข)} Valproic acid ^{ข)}
ยารักษาเมะเร็ง	
ยาที่มีผลต่อจิตประสาท	Chlordiazepoxide Diazepam Phenothiazines

^{ก)} ตารางนี้ไม่ได้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมรายชื่อยาให้ครอบคลุมหรือครบถ้วน โปรดอ่านเอกสารกำกับยาของยาแต่ละตัว

^{ข)} Sodium valproate และ valproic acid เป็นยาที่คล้ายคลึงกัน คำว่า valproate ถูกนำมาใช้แทนยาเหล่านี้

ยาที่ระดับยาในซีรัมและ/หรือผลของยาอาจเปลี่ยนแปลงไปได้เนื่องจาก **phenytoin**
 ตาราง 4 สรุปกลุ่มยาที่ระดับยาในซีรัมและ/หรือผลของยาอาจเปลี่ยนแปลงไปได้เนื่องจาก
 phenytoin

ตาราง 4 ยาที่ระดับยาในซีรัมและ/หรือผลของยาอาจเปลี่ยนแปลงไปได้เนื่องจาก
phenytoin

กลุ่มยา	ยาในแต่ละกลุ่ม (ตัวอย่างเช่น ^{ก)})
ยาด้านแบคทีเรีย (ยาปฏิชีวนะ)	Doxycycline Rifampin Tetracycline
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด	Warfarin Apixaban Dabigatran Edoxaban Rivaroxaban
ยาด้านชัก	Carbamazepine Lamotrigine

	Phenobarbital Sodium valproate ^ข Valproic acid ^ข Lacosamide
ยาต้านเชื้อรา	Azoles Posaconazole Voriconazole
ยาต้านปรสิต	Albendazole Praziquantel
ยารักษามะเร็ง	Teniposide
ยาต้านเกล็ดเลือด	Ticagrelor
ยาต้านไวรัส	Delavirdine Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
ยาขยายหลอดลม	Theophylline
ยาปิดกั้นช่องทางเข้า-ออกของแคลเซียม/ ยาที่มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด	Digitoxin Digoxin Disopyramide Mexiletine Nicardipine Nimodipine Nisoldipine Quinidine Verapamil
corticosteroids	
cyclosporine	
ยาขับปัสสาวะ	Furosemide

ยายับยั้ง HMG-CoA รีดักเตส	Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin
ฮอร์โมน	Estrogen Oral contraceptives (ดูหัวข้อ 4.4 และ 4.6)
ยาเพิ่มน้ำตาลในเลือด	Diazoxide
ยากดภูมิคุ้มกัน	
ยาปิดกั้นการส่งสัญญาณประสาทระหว่างระบบประสาทกับกล้ามเนื้อลาย	Alcuronium Cisatracurium Pancuronium Rocuronium Vecuronium
ยาแก้ปวดชนิด opioid	Methadone
ยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน	Chlorpropamide Glyburide Tolbutamide
ยาที่มีผลต่อจิตประสาท / ยาท้านการซึมเศร้า	Clozapine Paroxetine Quetiapine Sertraline
วิตามินดี	วิตามินดี
กรดโฟลิก	กรดโฟลิก

^ก ตารางนี้ไม่ได้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมรายชื่อยาให้ครอบคลุมหรือครบถ้วน โปรดอ่านเอกสารกำกับยาของยาแต่ละตัว

^ข Sodium valproate และ valproic acid เป็นยาที่คล้ายคลึงกัน คำว่า valproate ถูกนำมาใช้แทนยาเหล่านี้

ถึงแม้ว่าไม่ใช่อันตรกิริยาระหว่างยาอย่างแท้จริงก็ตาม ยาท้านอาการซึมเศร้าชนิด tricyclic อาจทำให้เกิดการชักในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มการเกิดได้ และอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา phenytoin

ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงที่เกิดเมื่อใช้ร่วมกับยา Valproate

การใช้ยา phenytoin ร่วมกับ valproate สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเนื่องจาก valproate ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองชนิดนี้ร่วมกันควรได้รับ

การตรวจติดตามอาการแสดงและอาการต่าง ๆ ของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง

อันตรกิริยาระหว่างยากับการให้อาหารทางสายยาง (Enteral feeding) / ผลิตภัณฑ์ทางโภชนาการ

รายงานจากเอกสารอ้างอิงเสนอแนะไว้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางสายยางและ/หรืออาหารเสริมที่ให้ร่วมกันจะมีระดับยา phenytoin ในพลาสมาต่ำกว่าที่คาดไว้ตั้งนั้นจึงไม่แนะนำให้ยา phenytoin พร้อมกันกับโภชนาการที่ให้ทางสายยางอาจมีความจำเป็นที่จะคอยวัดระดับ phenytoin ในซีรัมบ่อยครั้งขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้

อันตรกิริยาระหว่างยากับผลการทดสอบจากห้องปฏิบัติการ

phenytoin อาจทำให้ระดับ iodine ที่จับกับโปรตีน (protein-bound iodine, PBI) ในซีรัมลดลง อาจทำให้ผลการทดสอบ dexamethasone หรือ metyrapone ต่ำกว่าค่าปกติ phenytoin อาจทำให้ระดับในซีรัมของ glucose, alkaline phosphatase และ gamma glutamyl transpeptidase (GGT) สูงขึ้น phenytoin อาจมีผลต่ออัตราเมแทบอลิซึม (metabolism rates) ของ calcium และน้ำตาลในเลือด

4.6 การใช้ยาระหว่างภาวะเจริญพันธุ์ มีครรภ์และให้นมบุตร

ภาวะเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์พบว่า phenytoin ไม่มีผลโดยตรงต่อภาวะเจริญพันธุ์

การให้ยาในสตรีมีครรภ์

Phenytoin ผ่านรกของมนุษย์ได้

มีรายงานหลายฉบับเสนอแนะไว้ว่ามีความเกี่ยวข้องกันระหว่างการใช้ยาต้านชักในสตรีโรคลมชักกับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์เกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของเด็กที่เกิดจากสตรีเหล่านี้รายงานทางการแพทย์ที่มีรูปแบบระเบียบวิจัยน้อย (less systematic reports) หรือรายงานที่อ้างอิงต่อกันมา (anecdotal reports) ก็ได้กล่าวถึงความเป็นไปได้ในทำนองเดียวกันนี้กับการใช้ยาต้านชักตัวอื่นทั้งหมดที่เป็นที่รู้จักกัน

รายงานต่างๆที่เคยเสนอแนะไว้ว่ามีอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นของความผิดปกติแต่กำเนิดของเด็กที่เกิดจากสตรีที่รักษาด้วยยาต้านชักนั้นยังไม่อาจถือเป็นหลักฐานที่เพียงพอจะพิสูจน์ถึงความสัมพันธ์นี้ว่าเป็นเหตุและผลต่อกันที่แน่ชัดปัญหาในด้านรูปแบบวิธีการวิจัยในมนุษย์ในประเด็น

การหาข้อมูลที่เพียงพอถึงผลของยาต่อการวิรูปของทารกปัจจัยทางพันธุกรรมหรือภาวะโรคลมชักเองอาจมีความสำคัญมากกว่ายาที่ใช้รักษาในการชักทำให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของเด็กและส่วนใหญ่ของมารดาที่ใช้ยาต้านการชักก็ให้กำเนิดทารกปกติตั้งนั้นไม่ควรหยุดยาด้านชักในผู้ป่วยที่ใช้ยาอยู่เพื่อป้องกันการชักที่สำคัญ (major seizure) เนื่องจากมีโอกาสที่เกิดการชักไม่หยุด (status epilepticus) จนเกิดการขาดอากาศหายใจและมีผลคุกคามชีวิตได้ในบางรายที่ความรุนแรงและความถี่ของโรคลมชักที่ไม่มีท่าที่เป็นอันตรายร้ายแรงต่อผู้ป่วยอาจพิจารณาหยุดยาก่อนการตั้งครรภ์และระหว่างตั้งครรภ์ถึงแม้ว่ายังไม่สามารถกล่าวได้อย่างมั่นใจว่าอาการลมชักที่แม้ว่าจะ เป็นเพียงเล็กน้อยไม่มีอันตรายต่อตัวอ่อนที่กำลังพัฒนาหรือทารกในครรภ์แพทย์ผู้สั่งยาจะต้องชี้แจงน้ำหนักพิจารณาในการรักษาหรือให้คำปรึกษาแก่สตรีที่เป็นโรคลมชักที่ยังสามารถมีบุตรได้

นอกจากมีรายงานการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของทารกที่มีรูปพิการแต่กำเนิดเช่นเพดานโหว่/ ปาก แหว่งและหัวใจพิการในสตรีที่ได้รับยา phenytoin และยาด้านชักตัวอื่น ๆ แล้วยังมีรายงานถึงกลุ่มอาการ phenytoin ในทารก (fetal hydantoin syndrome) อันได้แก่การมีรูปร่างใบหน้าผิดปกติ (dysmorphic facial features) การเจริญบกพร่องของนิ้วและเล็บ (nail and digit hypoplasia) การเติบโตของทารกในครรภ์ช้า (รวมไปถึงภาวะศีรษะเล็กกว่าปกติ (microcephaly)) และความบกพร่องทางสมอง (mental deficiency) ก่อนคลอดในเด็กที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยา phenytoin

มีรายงานประปรายกล่าวถึงการเกิดมะเร็งได้แก่ neuroblastoma ในเด็กที่มารดาได้รับ phenytoin ระหว่างตั้งครรภ์

ควรใช้ phenytoin ในสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้และในสตรีตั้งครรภ์เมื่อได้ประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่ อาจจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงเท่านั้น ควรให้คำปรึกษาแก่สตรีที่ตั้งครรภ์และสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้เกี่ยวกับทางเลือกอื่น ๆ ในการรักษาเมื่อเหมาะสม

โรคลมชักอาจเกิดขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ในผู้ป่วยส่วนใหญ่เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงการดูดซึมหรือ เมตาโบลิซึมของ phenytoin การตรวจวัดระดับ phenytoin ในซีรัมเป็นระยะๆจะมีประโยชน์อย่างยิ่งในการเป็นแนวทางดูแลผู้ป่วยโรคลมชักที่กำลังตั้งครรภ์เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมอย่างไรก็ตามหลังการคลอดแล้วอาจจะกลับมาใช้ขนาดยาเท่าเดิม

มีรายงานถึงความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดใน 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอดในทารกที่มารดา เป็นโรคลมชักและได้รับยา phenobarbital และ/หรือ phenytoin การให้วิตามินเคสามารถป้องกัน หรือแก้ไขความผิดปกตินี้โดยแนะนำให้กับมารดา ก่อนคลอดและให้กับทารกแรกคลอด

สตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้ที่ไม่ได้วางแผนที่จะตั้งครรภ์ควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับวิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษา Phenytoin อาจทำให้วิธีการคุมกำเนิดด้วยฮอร์โมนไม่ได้ผล (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปร่างอื่น)

Phenytoin ทำให้เกิดการวิรูปของตัวอ่อนในหนู rat หนู mice และกระต่าย

การใช้ยาระหว่างให้นมบุตร

ไม่แนะนำให้สตรีที่ได้รับยานี้ให้นมบุตรเพราะปรากฏว่า phenytoin ขับออกมาในน้ำนมมนุษย์ใน ความเข้มข้นต่ำความเข้มข้นของ phenytoin ในน้ำนมจะประมาณหนึ่งส่วนสามเท่าของความเข้มข้นในพลาสมาของมารดา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและความคุมเครื่องจักรกล

ควรแนะนำผู้ป่วยไม่ให้ขับชี่ยานพาหนะหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลซึ่งอาจเป็นอันตราย จนกว่าจะทราบว่ายานี้ไม่มีผลต่อความสามารถที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรมเหล่านี้

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

มีรายงานถึงปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับ phenytoin (โดยไม่ทราบความถี่ – ไม่สามารถ ประเมินจากข้อมูลที่มีอยู่ได้) ไว้ดังต่อไปนี้

ผลต่อร่างกายโดยทั่วไป: anaphylactoid reaction และ anaphylaxis

ระบบประสาทส่วนกลาง: ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ในระบบของร่างกายนี้พบได้บ่อยและมัก เกี่ยวข้องกับขนาดยาซึ่งรวมถึงตากระตุก (nystagmus) เดินเซพูดเสียงลากแบบลิ้นคัปปากการ เคลื่อนไหวที่สัมพันธ์กันลดลงและจิตใจสับสนมีรายงานภาวะสมองส่วนซีรีเบลลัมฝ่อ ซึ่งมีแนวโน้ม จะเกิดมากขึ้นในผู้ที่มีระดับของ phenytoin สูงและ/หรือผู้ใช้ phenytoin เป็นเวลานาน (ดูหัวข้อ

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง)

นอกจากนี้ยังพบว่ามีอาการมีนงงเวียนศีรษะบ้านหมุนนอนไม่หลับกระวนกระวายชั่วคราว กล้ามเนื้อกระตุก (motor twitchings) ปวดศีรษะความรู้สึกสัมผัสเพี้ยนและง่วง

มีรายงานน้อยรายที่กล่าวถึง phenytoin ทำให้เกิด dyskinesias ได้แก่ chorea, dystonia,

tremor และ asterixis ซึ่งเหมือนกับที่พบจากยา phenothiazine และยา neuroleptic ตัวอื่นๆ
สังเกตพบการรับรู้สัมผัสของประสาทส่วนปลายผิดปกติเป็นส่วนใหญ่ (sensory peripheral neuropathy) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย phenytoin เป็นเวลานาน

ระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: ทำให้หน้าตาหยาบกร้านริมฝีปากหนาใหญ่ขึ้นเหงือกหนา (gingival hyperplasia) ขนดกผิดปกติและผิวหนังชนิดเป็นพังผืด (Peyronie's disease)

ระบบทางเดินอาหาร: ภาวะตับล้มเหลวเฉียบพลันตับอักเสบเนื่องจากพิษยาที่มีการทำลายตับ
คลื่นไส้ อาเจียน และท้องผูก (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา –
การบาดเจ็บของตับ)

ระบบสร้างเม็ดเลือด: ผลแทรกซ้อนของระบบการสร้างเม็ดเลือดซึ่งมีรายงานเป็นครั้งคราวที่
สัมพันธ์กับการให้ยา phenytoin และถึงตายได้ในบางรายได้แก่ภาวะเกล็ดเลือดน้อย
(thrombocytopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน (leukopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด
granulocyte น้อย (granulocytopenia) หรือน้อยมากและภาวะขาดเม็ดเลือดทุกชนิดโดยที่มีหรือไม่มี
มีการกดไขกระดูกโลหิตจางชนิดที่เม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่กว่าปกติ (macrocytosis และ
megaloblastic) เกิดขึ้นด้วยมีรายงานว่าทำให้เกิด lymphadenopathy ซึ่งรวมทั้งการเกิดการโต
ขึ้นของต่อมน้ำเหลืองชนิดไม่ร้ายแรง (benign lymph node hyperplasia), pseudolymphoma,
lymphoma และ Hodgkin's disease (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการ
ใช้ยา – ระบบการสร้างเม็ดเลือด) นอกจากนี้ยังมีรายงานพบภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง
(pure red cell aplasia) อีกด้วย

ระบบภูมิคุ้มกัน: HSS/DRESS (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา
– กลุ่มอาการภาวะภูมิไวเกิน/ปฏิกิริยาต่อยาพร้อมกับภาวะอีโอซิโนฟิลมากและอาการทั่ว
ระบบร่างกาย) systematic lupus erythematosus, periarteritis nodosa และความผิดปกติของ
immunoglobulin มีรายงานว่าพบภาวะ angioedema (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็น
พิเศษในการใช้ยา – Angioedema)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ: ผลการทดสอบการทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ

ระบบผิวหนัง: อาการที่แสดงออกมาทางผิวหนังในบางครั้งมีไข้ร่วมด้วยได้แก่ผื่นขึ้นที่ผิวแบบไขดำ
แดง (scarlatiniform rashes) หรือผื่นแบบโรคหัด (morbilliform rashes) ที่เกิดได้บ่อยที่สุดเป็นผื่น

แบบโรคหัด (เหมือนกับออกหัด) ผิวหนังอักเสบชนิดอื่นๆพบได้น้อยมากชนิดรุนแรงแบบอื่นๆที่อาจทำให้ถึงตายได้ได้แก่เป็นตุ่มพองผื่นผิวหนังลอกหรือผื่นจ้ำเลือดผื่น lupus erythematosus AGEP SJS และ TEN (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ปฏิกริยาต่อผิวหนังอย่างรุนแรง) มีรายงานว่าพบลมพิษ

ระบบสัมผัสพิเศษ: ความรู้สึกทางการรับรสเปลี่ยนไป

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: การเกิดกระดูกหักหรือการอ่อนตัวของกระดูก มีความสัมพันธ์กับการใช้ยา phenytoin ในผู้ป่วยโรคลมชักเรื้อรังเป็นระยะเวลานานเกินกว่า 10 ปี การเกิดกระดูกพรุนและความผิดปกติของการเมตาโบลิซึมของกระดูก เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ และมีรายงานถึงการลดลงของระดับเมตาบอไลต์ของวิตามินดี

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่ทราบถึงขนาดที่ทำให้ถึงตายในผู้ป่วยเด็กประมาณกันว่าขนาดที่ทำให้ถึงแก่ความตายในผู้ใหญ่คือ 2 กรัม ถึง 5 กรัมอาการเริ่มแรกได้แก่ตากระตุก (nystagmus) เดินเซและพูดตะกุกตะกักอาการอื่นๆเช่นตัวสั่นมีการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่ไวเกินง่วงนอนเซื่องซึมภาวะง่วงซึมพูดเสียงลากแบบลิ้นคับปากตาพร่าคลื่นไส้และอาเจียนผู้ป่วยอาจเกิดอาการหมดสติ (comatose) และความดันต่ำมีรายงานพบภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติและหัวใจห้องล่างหยุดบีบตัว (asystole)/หัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลต่อหัวใจ) การตายเกิดเนื่องจากการกดระบบหายใจและระบบไหลเวียนโลหิต

มีความแตกต่างกันในคนไข้แต่ละรายของระดับยา phenytoin ในซีรัมที่ทำให้แสดงอาการเป็นพิษ ขึ้นตากระตุกกลับเมื่อมองไปด้านข้าง (lateral-gaze nystagmus) มักเกิดขึ้นที่ 20 ไมโครกรัม/มล. และอาการเดินเซจากกล้ามเนื้อไม่สัมพันธ์กันอยู่ที่ 30 ไมโครกรัม/มล. พูดตะกุกตะกักและภาวะง่วงซึมเกิดเมื่อระดับยาในซีรัมมากกว่า 40 ไมโครกรัม/มล. แต่มีรายงานถึงความเข้มข้นในซีรัมที่สูงถึง 50 ไมโครกรัม/มล. โดยไม่มีการเกิดอาการและอาการแสดงความเป็นพิษได้มีรายงานการใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษาถึง 25 เท่ามีผลทำให้ระดับยาในซีรัมสูงเกินกว่า 100 ไมโครกรัม/มล. และคนไข้กลับคืนสภาพปกติได้อย่างสมบูรณ์มีรายงานสมองส่วนซีรีเบลลัมทำงานผิดปกติและผื่นถาวร

การรักษา

ไม่มีการรักษาที่เฉพาะทั้งนี้เพราะเท่าที่ทราบยังไม่มียาต้านพิษ

ควรสังเกตให้รอบคอบว่าระบบทางเดินหายใจและระบบไหลเวียนโลหิตพอเพียงและให้การดูแล
ระดับประคองที่เหมาะสมสามารถพิจารณาทำการฟอกเลือดเนื่องจาก phenytoin ไม่ได้จับกับ
โปรตีนในพลาสมาอย่างสมบูรณ์ใช้วิธีการถ่ายเปลี่ยนเลือดทั้งหมดในร่างกายในการรักษาความเป็น
พิษอย่างรุนแรงในผู้ป่วยเด็ก

เมื่อมีอาการของการได้รับยาเกินขนาดอย่างเฉียบพลันควรระลึกถึงอยู่เสมอว่ามีความเป็นไปได้ที่
ผู้ป่วยอาจได้รับยากดประสาทส่วนกลางอื่นรวมทั้งแอลกอฮอล์อยู่ด้วย

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

phenytoin เป็นยาต้านการชักที่สามารถใช้เป็นประโยชน์ในการรักษาโรคลมชักตำแหน่งที่ออกฤทธิ์
ที่สำคัญอยู่ที่ส่วนควบคุมการเคลื่อนไหวที่สมองส่วน cortex (motor cortex) โดยยับยั้งการแผ่
กระจายของการส่งกระแสประสาทที่ผิดปกติ (seizure activity) โดยอาจเกิดจากการทำให้การไหล
ออกของ sodium จากเซลล์ประสาทเพิ่มมากขึ้น phenytoin ไปรักษาระดับ (stabilize) ของ
จุดเริ่มต้นเกิดการกระตุ้น (threshold) ให้คงที่มีให้มีการตื่นตัวที่สูงกว่าปกติจากการที่มีการกระตุ้นที่
มากเกินไปหรือจากการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมที่ทำให้ membrane sodium gradient ลดลง
รวมไปถึงการลดลงของ post-tetanic potentiation ที่ช่วงต่อของเซลล์ประสาท (synapse) การ
สูญเสีย post-tetanic potentiation ช่วยป้องกันไม่ให้ seizure foci บริเวณ cortex กระตุ้นสมอง
บริเวณข้างเคียง phenytoin ลดการทำงานในระดับสูงสุดของศูนย์การทำงานที่ก้านสมอง (brain
stem) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการชักแบบเกร็ง-กระตุก (grand mal) ในระยะเกร็งตัว (tonic phase)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

phenytoin เป็นกรดอ่อนและละลายน้ำอย่างมีขีดจำกัดแม้ในลำไส้หลังจากการรับประทาน
สารประกอบจะถูกดูดซึมอย่างช้าๆและค่อนข้างไม่แน่นอนหลังจากการดูดซึมอย่างสมบูรณ์แล้วจะ
กระจายอย่างรวดเร็วไปยังทุกเนื้อเยื่อ

ค่าครึ่งชีวิตของ phenytoin ในคนโดยเฉลี่ยเท่ากับ 22 ชั่วโมงโดยอยู่ในช่วง 7 ถึง 42 ชั่วโมงระดับ
ยาจะอยู่ในสภาวะสมดุลที่ให้ผลการรักษาหลังจากเริ่มต้นการรักษาในขนาดแนะนำ 300 มก./วัน
อย่างน้อย 7 ถึง 10 วันสำหรับ phenytoin ชนิดยาน้ำแขวนตะกอนระดับยาสูงสุดในซีรัมเกิดขึ้น
1.5 ถึง 3 ชั่วโมงหลังจากให้ยา phenytoin มีปริมาตรการกระจายอย่างชัดเจนที่ 0.6 ลิตร/กก. และ
จับอย่างสูง (90%) กับโปรตีนในพลาสมาซึ่งมี albumin เป็นหลักระดับ phenytoin อิสระอาจ

เปลี่ยนแปลงได้ในผู้ป่วยที่การจับกับโปรตีนของยาแตกต่างจากปกติ phenytoin สามารถกระจายไปในน้ำไขสันหลัง (CSF) น้ำลาย น้ำอสุจิของเหลวในทางเดินอาหาร น้ำดี และน้ำนม ประมาณการว่าความเข้มข้นของ phenytoin ในน้ำไขสันหลังสมองและน้ำลายอยู่ในระดับเท่ากับ phenytoin อิสระในพลาสมา

phenytoin ถูกเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพในตับโดยการเมแทบอลิซึมแบบรวมกับออกซิเจน (oxidative metabolism) กระบวนการหลักเกี่ยวข้องกับ 4-hydroxylation ซึ่งเทียบเป็นประมาณ 80% ของเมตาโบไลต์ทั้งหมดเอนไซม์ CYP2C9 มีบทบาทสำคัญในการเมแทบอลิซึมของ phenytoin (90% ของ clearance ภายในทั้งหมด) ขณะที่ CYP2C19 มีความเกี่ยวข้องน้อยกว่าในกระบวนการนี้ (10% ของ clearance ภายในทั้งหมด) อย่างไรก็ตามการมีส่วนร่วมของ CYP2C19 ในการเมแทบอลิซึมของ phenytoin นี้ อาจเพิ่มขึ้นได้เมื่อความเข้มข้นของ phenytoin สูงขึ้น

เนื่องจากระบบ cytochrome ที่เกี่ยวข้องกับ phenytoin hydroxylation ในตับมีความอิ่มตัวได้หากระดับยาในซีรัมสูง ดังนั้นยา phenytoin ในขนาดสูงที่แนะนำรักษาหรือสูงยิ่งกว่านั้นหากเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยอาจทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยายาวนานขึ้นแล้วทำให้เกิดระดับยาในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นอย่างมากการเพิ่มขนาดยาตั้งแต่ 10% ขึ้นไปอาจทำให้ระดับยาในสภาวะสมดุล (steady state) เพิ่มขึ้นโดยไม่เป็นสัดส่วนกับการก่อให้เกิดการเป็นพิษขึ้นได้มีการแสดงว่า clearance ของ phenytoin ถูกทำให้เสียหายโดยสารยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 เช่น phenylbutazone และ sulfaphenazole ยังได้มีการแสดงว่า clearance ที่เสียหายเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับสารยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 เช่น ticlopidine

ยาส่วนใหญ่ขับออกมากับน้ำดีในรูปเมตาโบไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ซึ่งจะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารกลับเข้าร่างกายแล้วขับออกทางปัสสาวะด้วยการกรองออกมาทางหน่วยไต (glomerular filtration) เป็นบางส่วนแต่ที่สำคัญยิ่งกว่านั้นคือขับออกมาโดยการคัดหลั่งออกมาทางท่อไต (tubular secretion) น้อยกว่า 5% ของ phenytoin จะถูกขับออกในรูปของสารประกอบตั้งต้น

ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่คุมอาการได้ด้วยขนาดยาคงที่จะมีระดับยา phenytoin ในซีรัมคงที่ระดับยา phenytoin ในซีรัมอาจมีความแตกต่างกันอย่างมากในผู้ป่วยแต่ละรายแม้ให้ขนาดยาเท่ากันผู้ป่วยที่มีระดับยาในซีรัมต่ำผิดปกติอาจเกิดจากผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาตามกำหนดหรือมีเมแทบอลิซึมของยาสูงผิดปกติผู้ป่วยที่มีระดับยาสูงกว่าปกติเป็นผลมาจากเป็นโรคตับเอนไซม์บกพร่องแต่กำเนิดหรือเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาซึ่งมีผลรบกวนเมแทบอลิซึมของยาผู้ป่วยที่มีระดับ phenytoin ในซีรัมแตกต่างกันมากทั้ง ๆ ที่ได้รับยาในขนาดมาตรฐานเป็นปัญหาที่ยุ่งยากทางคลินิก

การวัดระดับยาในซีรัมของผู้ป่วยเหล่านี้อาจมีประโยชน์เป็นอย่างยิ่งเมื่อจำเป็นต้องวัดควรทำหลังจากเริ่มยาไปอย่างน้อย 7 ถึง 10 วันนับจากเริ่มการรักษาหรือมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาหรือมีการเพิ่มหรือลดยาตัวอื่นๆในแผนการรักษาเพื่อให้ระดับยาอยู่ในสภาวะสมดุลระดับยาที่ลดลงต่ำสุดซึ่งวัดณเวลาที่กำลังจะให้ยาครั้งต่อไปทำให้ทราบถึงช่วงของระดับยาในซีรัมที่ยังมีผลทางคลินิกและความร่วมมือในการรับประทานยาตามคำสั่งแพทย์ของผู้ป่วยระดับยาสูงสุดซึ่งวัดณเวลาที่ประเมินว่ายาจะมีความเข้มข้นในเลือดสูงสุดบ่งบอกถึง threshold ของผู้ป่วยในการเกิดผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับขนาดยา

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยโรคไตหรือตับ

ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ทั่วไป

อายุ

ค่า phenytoin clearance มีแนวโน้มลดลงเมื่อมีอายุเพิ่มขึ้น (ลดลงร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่มีอายุเกิน 70 ปี เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุ 20-30 ปี) แบบแผนการให้ยา phenytoin มีความหลากหลายเป็นอย่างมาก และต้องปรับให้สอดคล้องกับผู้ป่วยแต่ละราย (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา – การให้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ – ผู้ป่วยสูงอายุ)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก

การก่อมะเร็ง

ในการศึกษาการก่อมะเร็งผ่านรกและในผู้ใหญ่โดยให้ phenytoin ผสมในอาหารที่อัตราส่วน 30 ถึง 600 ppm แก่หนู mice และ 240 ถึง 2,400 ppm แก่หนู rat พบว่าเนื้องอกเซลล์ตับเพิ่มขึ้นที่ระดับยาสูงทั้งในหนู mice และหนู rat ในการศึกษาเพิ่มเติม หนู mice ได้รับยาที่ขนาด 10 มก./กก. 25 มก./กก. หรือ 45 มก./กก. และหนู rat ได้รับยาที่ขนาด 25 มก./กก. 50 มก./กก. หรือ 100 มก./กก. ในอาหารเป็นเวลา 2 ปี พบว่าเนื้องอกเซลล์ตับในหนู mice เพิ่มขึ้นที่ขนาดยา 45 มก./กก. ไม่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกเพิ่มขึ้นในหนู rat ยังไม่ทราบนัยสำคัญทางคลินิกที่แน่ชัดของเนื้องอกในสัตว์ฟันแทะเหล่านี้

การศึกษาความเป็นพิษทางพันธุกรรมแสดงให้เห็นว่า phenytoin ไม่มีฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียหรือเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมในหลอดทดลอง ยาตัวนี้มีฤทธิ์ทำให้โครโมโซมแตกทำลาย (clastogenic) ในหลอดทดลอง แต่ไม่มีฤทธิ์ดังกล่าวในร่างกาย

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

ยาน้ำแขวนตะกอนประกอบด้วย carboxymethylcellulose sodium, citric acid anhydrous, flavors, glycerin, magnesium aluminium silicate, polysorbate 40, purified water, sodium benzoate, sucrose, และ vanillin ยาน้ำแขวนตะกอนขนาด 125 มก./5 มล. ประกอบด้วยสี FD&C yellow No. 6 ปริมาณแอลกอฮอล์มากที่สุดไม่เกิน 0.6%

6.2 ความไม่เข้ากันกับยาอื่น

ยังไม่ทราบ

6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนขวด

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส (86 องศาฟาเรนไฮต์)
ห้ามแช่แข็งและเก็บให้พ้นแสง

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ยาน้ำแขวนตะกอน Phenytoin (125 มก./ 5 มล.): ขวดสีชา
บรรจุขวดละ 8 fl.oz. (237 มล.)

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริค (ประเทศไทย) จำกัด

ผลิตโดย:

Pharmacia and Upjohn Company LLC, 7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, United States of America

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 24/63

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

25 พฤษภาคม 2563

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

20 พฤษภาคม 2565

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

1. ยานี้อาจทำให้หิวงซึม จึงไม่ควรขับขี่ยานยนต์ หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร และไม่ควรดื่มสุรา หรือสิ่งที่มีแอลกอฮอล์ผสมอยู่ ขณะใช้ยานี้
2. ยานี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด
3. ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์เพราะอาจทำให้ทารกพิการได้
4. ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับโรคไต
5. หากใช้ยานี้แล้วมีอาการผื่นแดง หรือมีอาการคล้ายเป็นหวัด ให้หยุดยาและรีบปรึกษาแพทย์ทันที
6. ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้
7. เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้ เช่น ไข้ ผื่นแดง ตุ่มน้ำพอง มีการหลุดลอกของผิวหนัง และบริเวณเยื่อต่างๆ เช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะสืบพันธุ์ และเยื่อตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome