

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHENHYDAN INJEKTIONSLÖSUNG, 50 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 ml lahust (1 ampull) sisaldab 271,8 mg naatriumfenütoiini, mis vastab ekvivalentne 250 mg fenütoiinile (50 mg/ml).

INN. Phenytoinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia, epileptiline staatus. Krambiseisundid neurokirurgias.

Märkus: PHENHYDAN süstelahus ei ole efektiivne absanss-staatuse korral ning febrilsete krampide ravis ja profülaktikas.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

PHENHYDAN süstelahus on ettenähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks!

Epileptiline staatus, epilepsiahoogude sage kordumine.

Annustamine

Täiskasvanud

Algannus on 250 mg fenütoiini (1 ampull PHENHYDAN süstelahust), maksimaalne lubatav süstekiirus on 25 mg/min. Kui hood ei möödu 20...30 minutiga, võib annust korrata. Kui algannus peatab krambihood, võib teostada kiiret fenütoiiniga küllastamist järgnevate 250 mg fenütoiini manustamisega 1,5...6-tunniste vahedega. Maksimaalne ööpäevane annus on 17 mg/kg kehakaalu kohta või 1500 mg fenütoiini. Võimalusel jätkata ravi suukaudse manustamisega.

Epileptilise staatuse ravis on olulised kõik üldised intensiivravi võtted - aspiratsiooni vältimine, vabade õhuteede säilitamine, kardiovaskulaarsüsteemi monitoorimine ning patsiendi asendi jälgimine.

Kindlustada tuleb pidev EKG, vererõhu ning neuroloogilise leiu jälgimine. Kontrollida tuleb ka ravimi plasmakontsentratsiooni. Käepärast peavad olema patsiendi elustamise vahendid.

Lapsed vanuses kuni 12 aastat

Üldiselt vajavad lapsed fenütoiini suuremaid annuseid kui täiskasvanud. Epileptilise staatuse raviks alla 12-aastastel lastel on maksimaalne lubatav annus esimesel päeval 30 mg/kg kehakaalu kohta, teisel päeval

20 mg/kg kohta, kolmandal päeval 10 mg/ kg kohta. Suurim lubatav infusioonikiirus on 1,0 mg/kg kohta minutis. Lapsi tuleb jälgida sarnaselt täiskasvanutele.

Manustamisviis

PHENHYDAN süstelahus on ettenähtud eranditult intravenoosseks kasutamiseks. Vältida tuleb nahaalust või paravenoosset süstimist, sest aluseline süstelahus võib tekitada koenekroosi. PHENHYDAN süstelahust ei tohi lisada ühelegi teisele ravimpreparaadile, sest fenütoiin kristalliseerub välja. Kõrvaltoimete ärahoidmiseks tuleb PHENHYDANi süstida väga aeglaselt. Ei tohiks süstida kiiremini kui 25...50 mg (0,5...1,0 ml)/minutis.

PHENHYDAN süstelahust tuleb veeni manustada ettevaatusega ning vererõhku ja EKG-d jälgides. Hemodünaamilisi kõrvaltoimeid võib enamasti ära hoida aeglase manustamisega, vajadusel adekvaatse digitaliseerimisega. Siinusbradükardia (fenütoiini infusiooni kõrvalnäht) reageerib kiirelt ja hästi atropiini või orsiprenaliini manustamisele.

Tavalisemad kõrvaltoimed liiga kiire infusiooni puhul on hüpotensioon ja/või kesknärvisüsteemi toimed, eriti *cor pulmonale* või aju arterioskleroosiga patsientidel. Äkiline ravimi ärajätmine võib põhjustada krampide sageduse tõusu või kutsuda esile epileptilise staatuse. Seepärast tuleb annust võimalusel vähendada aeglaselt, samaaegselt suurendades teise antiepileptilise ravimi annust.

Suhteliselt kitsa terapeutilise laiuse ning erinevate ravimvormide erineva biosaadavuse tõttu ei soovitata ühelt preparaadilt teisele üleminekut ilma ravimi(te) plasmakontsentratsiooni(de) jälgimiseta.

4.3 Vastunäidustused

Fenütoiini kasutamine ei ole lubatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine fenütoiini, teiste hüdantoiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes,
- atrioventrikulaarse (AV) blokaadi II või III aste,
- siinussõlme nõrkuse sündroom,
- 3 kuu jooksul pärast müokardiinfarkti või juhtudel, kui südame löögimaht on langenud (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon väiksem kui 35%),
- eelnevalt esinev äge veredüskraasia ja lüüüdi kahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fenütoiini tuleb erilise ettevaatusega (suhtelised vastunäidustused) kasutada järgmistel juhtudel:

- väljendunud südamepuudulikkus,
- hingamispuudulikkus,
- väljendunud hüpotensioon (süstoolne vererõhk alla 90 mmHg),
- bradükardia (alla 50 löögi minutis),
- sinuatriaalne blokaad,
- AV blokaadi I aste,
- kodade laperdus ja virvendus,

Geneetiliselt determineeritud aeglase hüdroksüleerimisega patsientidel võib ka mõõdukas annus esile kutsuda üleannustamise nähud. Sellisel juhul on vajalik ravimi plasmakontsentratsiooni määramine ning vastavalt sellele annuse vähendamine.

Kui esinevad annusest mittesõltuvad rasked allergilised kõrvaltoimed, peab ravi lõpetama; eriti oluline on see allergilise eksanteemi tekke korral.

Teisi preparaate ei tohi segada PHENHYDAN süstelahusega!

Pikaajalise ravi korral ja pärast üleminekut fenütoiini sisaldavale ravimile (nt tabletid) tuleb ravi jälgida esimese kolme kuu jooksul iga kuu ja seejärel kord poole aasta jooksul; läbi tuleb viia regulaarne verepildi ja maksaensüümide (GOT, GPT; gamma-GT) analüüs. Kontrollida tuleb ka fenütoiini plasmasisaldust, aluselist fosfataasi ja imikueas kilpnäärmetalitlust.

Verepildi tulemuste alusel esineva mööduka stabiilse leukopeenia ja üksikjuhtudel täheldatud gamma GT sisalduse suurenemise korral ei ole vaja ravi katkestada.

Fenütoiini tuleb eriti ettevaatlikult manustada maksa- ja neerufunktsiooni häirega patsientidele. Vajalikud on regulaarsed kontrollid.

Süstelahus on mõeldud ainult intravenoosseks manustamiseks, sest intramuskulaarse manustamise korral on imendumine viivitub ja ebausaldusväärne. Vältida tuleb subkutaanset või paravenoosset süstimist, sest aluseline süstelahus võib tekitada koenekroosi.

PHENHYDAN süstelahuse lahusti võib kiirelt kahjustada plastikust (polükarbonaat) infusioonisüsteemi kraane. Vajalikud on eraldi veeniteed. PHENHYDAN süstelahus kahjustab kiiresti ka SAFSITE ohutuskonktoreid, mida toodab B. Braun Melsungen AG Saksamaal ja seetõttu ei tohi neid koos kasutada.

Süstelahust ei tohi lahjendada või viia kokku lahustega, mida kasutatakse veeniteede läbivoolutamiseks!

Suitsiidimõtteid ja suitsiidaalset käitumist on esinenud erinevatel näidustustel antiepileptikume saavatel patsientidel. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikume kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism fenütoiini saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Seega peaks patsiente suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise osas jälgima ja vajadusel rakendama vastavat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

Nahareaktsioonid

Fenütoiini kasutamisel on täheldatud eluohtlikke nahareaktsioone, Stevensi-Johnsoni sündroomi (*SJS*) ja epidermise toksilist nekrolüüsi (*TEN*). Patsiente tuleb nähtude ja sümptomite osas nõustada ja nahareaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida. Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilise nekrolüüsi tekkeoht on kõige suurem esimestel ravinädalatel. Kui ilmnevad Stevensi-Johnsoni sündroomi või epidermise toksilise nekrolüüsi nähud või sümptomid (nt progressiivne nahalööve, mis esineb tihti koos villidega või kolletega limaskestas), tuleb fenütoiini kasutamine lõpetada.

Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilise nekrolüüsi ravi on kõige tulemuslikum varajase diagnoosimise ning kahtlustatavate ravimite kasutamise kohesel lõpetamisel. Kasutamise varajast lõpetamist seostatakse parema prognoosiga. Kui patsiendil on fenütoiini kasutamise ajal tekkinud Stevensi-Johnsoni sündroom või epidermise toksiline nekrolüüs, ei tohi see patsient hakata fenütoiini mingil juhul uuesti kasutama.

Fenütoiinravi saavatel Tai ja Hiina päritolu patsientide ning neil esineva HLA-B*1502 vahel on täheldatud tugevat seost Stevensi-Johnsoni sündroomi (*SJS*) tekkimisel. HLA-B*1502-positiivsetel patsientidel võib fenütoiini kasutada ainult juhul, kui kasulikkus ületab võimalikud riskid.

Europiididel ja jaapanlastel on HLA-B*1502 alleeli esinemissagedus äärmiselt väike ja seega ei saa praegu otsustada riskisuhte üle. Riskisuhte kohta teistel rahvustel ei ole praegu piisavalt andmeid.

Fenütoiini kasutavatel patsientidel on täheldatud tõsise ülitundlikkusreaktsiooni (DRESS - ravimi kasutamisel tekkiv lööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomidega) tekkimist. DRESS'i iseloomustab nahalööve, palavik, lümfisõlmede suurenemine ja siseorganite haaratus.

Ravimi kasutamisel on risk allergiliste ristreaktsioonide tekkeks teiste epilepsiaavastaste ravimitega (nt karbamasepiin, lamotrigiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal). Patsientidel, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsioonid teiste epilepsiaavastaste ravimite suhtes, on suurem risk ülitundlikkuse tekkeks ka fenütoiini kasutamisel.

Naatriumisaldus

PHENHYDAN süstelahus sisaldab naatriumi, kuid vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ampulli kohta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgmised ained mõjutavad fenütoiini:

Ravimid, mis võivad vähendada fenütoiini plasmakontsentratsiooni:

Pidev fenobarbitaali, primidooni, karbamasepiini, vigabatriini või alkoholi kasutamine samaaegselt fenütoiiniga võib langetada fenütoiini plasmakontsentratsiooni. Ained, mis on tsütokroom P-450 süsteemi indutseerijad (enamjaolt CYP 2C9 ja 2C19 isoensüümid), nt lopinaviir ja ritonaviir, võivad vähendada fenütoiini plasmasisaldust. Reserpiin, sukralfaat, diasoksiid, nelfinaviir ja teofülliin võivad samuti langetada fenütoiini plasmakontsentratsiooni.

Järgnevad ravimid võivad suurendada fenütoiini plasmakontsentratsiooni:

Äge alkoholi tarvitamine, suukaudsed antikoagulandid, antibiootikumid (sh klooramfenikool, erütromütsiin, isoniaasiid, trimetoprim, sulfoonamiidid), epilepsiaavastased ravimid (etosuksimiid, felbamaat, metsuksimiid, okskarbasepiin, sultiaam, stiripentool, valproaat), antihistamiinikumid (tsimetidiin, ranitidiin), antimükootikumid (sh amfoteritsiin B, flukonasool, ketokonasool, mükonasool, itrakonasool), kaltsiumkanali blokaatorid (diltiaseem, nifedipiin), psühhotroopsed ravimid (fluoksetiin, tritsüklilised antidepressandid, viloksasiin), mittesteroidsed antireumaatilised ravimid, amiodaroon, bensodiasepiinid, tsükloseriin, disulfiraam, fluoropürimidiinid (nt fluorouratsiil), halotaan, metüülfenidaat, omeprasool, paraaminosalitsüülhape (PAS), tiklopidiin ja tolbutamiid. Kombineerimisel valproaadiga võib valproaat põhjustada vaba (valkudega seondumata) fenütoiini plasmakontsentratsiooni tõusu ilma üldise fenütoiini plasmakontsentratsiooni muutuseta, suurendades kõrvaltoimete (eriti ajukahjustus) tekke ohtu. Vt ka lõik 4.8 „Kõrvaltoimed“.

Ravimid, mis võivad põhjustada fenütoiini plasmakontsentratsiooni vähenemist või suurenemist:
tsiprofloksatsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, kloordiasepoksiid, diasepaam.

Fenütoiin mõjutab järgmisi ravimeid:

Fenütoiin võib tõsta rifampitsiini plasmakontsentratsiooni. Fenütoiin võib langetada epilepsiaavastaste ravimite (karbamasepiin, felbamaat, lamotrigiin, stiripentool, valproaat), kaltsiumkanali blokaatorite (nikardipiin, nimodipiin), immuunsupressiivsete ravimite (tsüklosporiin, takroliimus), psühhotroopsete ravimite (paroksetiin, tritsüklilised antidepressandid), tetratsükliinide (nt doksütsükliin), suukaudsete antikoagulantide, atorvastatiini, klosapiini, diasoksiidi, digitoksiini, furosemiidi, itrakonasooli, kortikosteroidide, metadooni, östrogenide, prasikvanteeli, teofüllini, verapamiili, vitamiini D ja suukaudsete kontratseptiivide plasmakontsentratsiooni. Suukaudsete kontratseptiivide toime võib seetõttu olla ebakindel.

Muud koostoimed:

Koostoimed on võimalikud propoksüfeeni ja salitsülaatidega.

Metotreksaadi toksilisus võib suurened.

Fenütoiini toime võib väheneda, kui samaaegselt kasutatakse foolhapet.

Paljud ülaltoodud fenütoiini koostoimed ei esine lühiajalisel PHENHYDAN süstelahuse kasutamisel. Patsientidel, kes saavad antikoagulantravi, tuleb regulaarselt jälgida koagulatsiooni näitajaid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fenütoiini võib raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult pärast hoolikat võimaliku kasu ning riski hindamist.

Rasedus

Fenütoiini võib raseduse ajal välja kirjutada ainult pärast hoolikat kasu ja võimalike riskide hindamist. Fertiilses eas naised tuleb teavitada raseduse kavandamise ja jälgimise vajadusest raseduse ajal. On teada, et epilepsiaga ema järglastel on suurem soodumus arenguhäirete tekkeks, sealhulgas väärenguteks. Seoses epilepsiavastaste ravimite (sh fenütoiini) kasutamisega esineb teateid väärengutest, nagu neuraalsete defektid, südame defektid, pre- ja postnataalne kasvupeetus, näokolju defektid ning sõrmede ja varvaste anomaaliad, harvemal juhul huule ja suulae lõhe. Kirjanduses on fenütoiinravi ajal tekkinud väärenguteid kirjeldatud kui loote hüdatantoiini sündroomi.

Raseduse alguses, eriti 20nda ja 40nda päeva vahel tuleb valida väikseim toimiv ravimiannus, sest kaasasündinud väärengute sagedus on tõenäoliselt annuse suurusest sõltuv. Sellel ajal tuleb vältida ka ravi mitme antikonvulsandiga ning teiste ravimitega, kuna kaasasündinud väärengute oht on suurem kombinatsioonravi, kaasa arvatud teised antiepileptikumid, kasutamisel. Oluline on nõustada sünnitusealisi naisi vajadusest planeerida ja jälgida rasedust. Arvestada tuleb, et suukaudsete kontratseptiivide toime võib väheneda (vt ka lõik 4.5). Fenütoiini plasmakontsentratsioon väheneb raseduse ajal ja tõuseb pärast sünnitust raseduseelsele tasemele. Soovitav on regulaarne fenütoiini plasmasisalduse jälgimine. Epilepsiavastast ravi ei tohi järsult katkestada, sest see võib vallandada krambid, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii emale kui ka lapsele. Soovitav on emale profülaktiliselt manustada K1-vitamiini raseduse viimaste nädalate vältel ning vahetult pärast sündi lapsele, et ära hoida võimalikke hemorraagilisi tüsistusi vastasündinul.

Imetamine

Fenütoiin eritub rinnapiima väikestes kogustes. Rinnapiimast võõrutamine ei ole üldiselt vajalik, kuid imikut tuleb jälgida ebapiisava kaaluübe ja suurenenud unevajaduse suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fenütoiinravi alguses, kui kasutatakse suuri annuseid või kombineeritakse teiste kesknärvisüsteemi toimivate ravimitega, võib reaktsioonikiirus oluliselt muutuda, mis mõjutab patsiendi võimet autot või teisi seadmeid ja masinaid juhtida, seda sõltumata haigusest, mida ravitakse. Ravimi toime tugevneb ka samaaegsel alkoholi kasutamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt nende esinemussagedusele järgnevalt:

väga sage ($\geq 1/10$);
sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);
harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);
väga harv ($< 10\ 000$);
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Annusest sõltuvad kõrvaltoimed

Annuse suurusest sõltuvad kõrvaltoimed tekivad kolmandikul fenütoiiniga ravitavatest patsientidest. Kõrvaltoimete vallandumine on sageli seotud fenütoiini kõrgete plasmakontsentratsioonidega (üle $20\ \mu\text{g/ml}$) või kombinatsioonravi kasutamisega. Kõrvaltoimed on enamasti taaspöörduvad ja ravi katkestamine on harva vajalik. Fenütoiini kasutamise korral teadaolevad annuse suurusest sõltuvad

kõrvaltoimed on:

Närvisüsteemi häired

Diploopia, nüstagm, ataksia, pearinglus, peavalu, ärrituvus, kõrgsageduslik rahuoleku treemor, düskineesiad, kõnehäired, väsimus, mälu ja intellektuaalse talitluse häired. Mürgistuse vältimiseks annuse suurusest sõltuvate kõrvaltoimete ilmnemisel on vajalik raviplaani korrigeerimine ja fenütoiini annuse vähendamine. Kroonilise üleannustamise korral võivad tekkida pilgu fiksatsioon, isukaotus, oksendamine, kaalukaotus, apaatia ja sedatsioon, taju ja teadvuse häired, mõnikord ka kooma.

Kui patsient ei ole varem kasutanud raviks fenütoiini, siis liiga kiire intravenoosne manustamine võib tekitada ajutisi sümptomeid nagu pearinglus, oksendamine ja suukuivus, mis tavaliselt taanduvad 60 minutiga.

Võib tekkida entsefalopaatia, mille väljenduseks on krampide sagenemine, tahtejõuetus, stuupor, lihahüpotoonia, koreaatilised düskineesiad ja generaliseerunud muutused EEG-s. See kehtib eelkõige pikaajalise ravi kohta fenütoiiniga kombinatsioonis teiste epilepsiavastaste ravimitega, eriti aga valproehappega.

Pöördumatust tserebellaarsest atroofiast on teatatud üksikutel juhtudel, kui fenütoiini plasmakontsentratsioon on pikaajaliselt üle 25 µg/ml või raske üleannustamise korral.

Pikaajaline ravi fenütoiiniga võib põhjustada polüneuropaatiat. Üksikjuhtudel on kirjeldatud müasteenilist sündroomi, mis fenütoiinravi katkestamise järel möödub.

Südame ja vaskulaarsed häired

Harvadel juhtudel, põhiliselt intravenoosse manustamise korral, võib vallanduda asüstoolia tingituna siinussõlme inhibeerimisest, ülejuhte blokaadist ja ventrikulaarse rütmi supressioonist täieliku AV blokaadiga. Üksikjuhtudel on tekkinud vatsakeste fibrillatsioon. Fenütoiini arütmogeensed toimed südame arütmia intensiivistumisena või arütmia muutustena võivad põhjustada raske südame talitluse häire võimaliku südameseiskumisega. Kodade fibrillatsioon ja laperdus ei allu ravile fenütoiiniga.

Ventrikulaarne rütm võib kiireneeda hoolimata AV sõlme refraktaarse perioodi võimalikust lühenemisest. Intravenoosse kasutamise korral võib vererõhk alaneda ning eelnev südame- või hingamispuudulikkus ägeneda.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Fenütoiini suure annuse intravenoosne manustamine võib tekitada süstekohas flebiiti, „lillade kinnaste” sündroomi või põhjustada alkaloosi (fenütoiini lahus on tugevalt aluseline).

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Tundlikel ja kaltsiumi ainevahetuse häiretega patsientidel võib kujuneda osteomalaatsia.

On teatatud luutiheduse vähenemisest, osteopeeniast, osteoporoosist ja luumurdudest nendel patsientidel, kes saavad fenütoiiniga pikaajalist ravi. Fenütoiini toimemehhanism luukoe ainevahetusele ei ole teada.

Endokriinsüsteemi häired

Võimalikud kilpnäärme talitluse häired ohustavad eriti lapsi.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Kirjeldatud on megaloblastilist aneemiat tingituna foolhappe puudulikkusest.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Kirjanduses on andmeid, et fenütoiin võib provotseerida porfüüria episoode.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: hirsutism noortel tüdrukutel ja naistel.

Kõrvaltoimed, mis ei ole annusest sõltuvad

Seedetrakti häired

Harv: igemete hüperplaasia

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: Stevensi-Johnsoni sündroom (*SJS*) ja toksiline epidermise nekrolüüs (*TEN*). Võib tekkida naha hüperpigmentatsioon või hüpertrihhoos.

Teadmata: ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*DRESS*-i sündroom) (vt lõik 4.4), naha erütematoosluupus.

Immuunsüsteemi häired

Harv: allergilisi eksanteeme, vererakkude hulga muutusi (leukopeenia, trombotsütopeenia, agranulotsütoos) ja maksatalitluse häireid. Nendel juhtudel on vajalik fenütoiinravi katkestamine, kuigi sümptomid võivad taanduda ka annuse vähendamisel.

Teadmata: rasked allergilised reaktsioonid kuni ülilitundlikkussündroomini (vt ka "*Naha ja nahaaluskoe kahjustused*"): eksfoliatiivne dermatiit, palavik, lümfisõlmede turse, vereloomeelundite ja luuüdi kahjustus ning maksatalitluse häired (mõnikord koosteiste organsüsteemide haaratusega). Nendel juhtudel on kohene fenütoiinravi katkestamine hädavajalik.

Allergiline ristreaktsioon teiste epilepsiaavastaste ravimitega.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata: süsteemne erütematoosluupus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mürgistuse sümptomid

Üleannustamise varased sümptomid on diploopia, nüstagm, treemor, pearinglus, iiveldus, ebamugavustunne kõhus, düsartria ja tserebellaarne ataksia. Raske intoksikatsiooni korral võib patsient muutuda komatoosseks, pupillaarrefleksid madalduvad ning võib areneda hüpotensioon. Võivad tekkida pöördumatud tserebellaarsed degeneratiivsed muutused.

On võimalik letaalne lõpe tingituna tsentraalsest hingamise pärssumisest. Keskmise fenütoiini letaalne (akuutne) annus täiskasvanule on umbes 2...5 grammi.

Mürgistuse ravi

Tuleb katkestada ravi fenütoiiniga ning mõõta ravimi plasmakontsentratsiooni. Plasmakontsentratsioon võib lühiajaliselt tõusta isegi ravimi ärajätmise järgselt. Esimesed abinõud on maoloputus, aktiivsõe manustamine ning intensiivravi eluliste funktsioonide tagamiseks. Hemodialüüs, forsseeritud diurees ning peritoneaaldialüüs ei ole eriti efektiivsed. Hemoperfusiooni, täieliku plasmavahetuse või transfusiooni empiiriline kogemus on vähene. Seetõttu on soovitatav kasutada toetavat intensiivravi ilma erilise detoksikatsioonita, kuid koos plasmakontsentratsiooni jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, hüdantoiini derivaadid; ATC-kood: N03AB02
Fenütoiin on hüdantoiinirühma kuuluv antikonvulsant. Fenütoiin stabiliseerib hüperpolarisatsiooni teel tsentraalsete ja perifeersete närvide membraane. Niimoodi inhibeerib fenütoiin epileptilise aktiivsuse levikut ajukoos. Pidurdavate impulsside stimuleerimine väikeajus soodustab seda antikonvulsiivset toimet. Membraane stabiliseeriv toime on aluseks ka fenütoiini antiarütmilisele efektile. Repolarisatsiooniga seotud K^+ väljavool rakust intensiivistub (hüperpolarisatsioon).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Plasmatase, plasmaproteiinidega seostumine, jaotumine

Terapeutiline plasmakontsentratsioon on tavaliselt 10...20 µg/ml, kontsentratsioon üle 25 µg/ml võib olla toksiline.

Umbes 90% fenütoiinist on seondunud plasmavalkudega, eriti albumiiniga. Madal albumiini sisaldus näiteks nälgimise puhul, maksa- ja neeruhaiguste korral tõstab vaba fenütoiini sisaldust. Hea rasvlahustuvuse tõttu difundeerub vaba fenütoiin kiiresti kudedesse, kus tõenäoliselt seostub valkudega endoplasmaatilises retiikulumis. Valkudega seonduvus on väiksem vastsündinul.

Fenütoiin läbib vabalt hematoentsefaalset barjääri, emal ja lootel on sama plasmakontsentratsioon. Rinnapiima fenütoiinisaldus on 10...20% plasma vastavast väärtusest.

Biotransformatsioon

95% fenütoiinist läbib biotransformatsiooni. Esmane metaboliit on p-hüdroksüdifenüülhüdantoiini glükuroniid, mis läbib maksasisese tsükli.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg, eritumine

Fenütoiini eliminatsioon on küllastuvusest sõltuv -eliminatsiooni poolväärtusaeg sõltub plasmakontsentratsioonist. Poolväärtusaeg kõigub 20...60 tunnini, lastel on see tavaliselt lühem, pikenemisega tuleb arvestada enneagsetel lastel ja vastsündinutel ning toksiliste annuste korral. Umbes 5% manustatud fenütoiinist eritub muutumatul kujul uriini ja väljaheitega.

Biosaadavus

Definitsiooni kohaselt on intravenoosse manustamise korral biosaadavus 100%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Inimestel: keskmine arvestuslik letaalne (akuutne) fenütoiini annus täiskasvanule on 2...5 g. Loomadel: kirjanduses on esitatud LD50 näitajad rottidel ja hiirtel 310 mg/kg ja 350 mg/kg intraperitoneaalse manustamise korral.

Krooniline toksilisus

Ei ole kaasaegsete meetodite kohaselt uuritud

Mutageensed ja kartsinogeensed omadused

Mitmed fenütoiini mutageensust kontrollivad uuringud on andnud negatiivse tulemuse. On vihjeid, et fenütoiin võib esile kutsuda kromosomaalseid mutatsioone. Need tulemused ei anna lõplikku vastust uuringute ebapiisava taseme tõttu. Pikaajalistes katsetes on leitud hiirte lümfaatilise süsteemi pahaloomulisi ja healoomulisi proliferatiivseid muutusi. Nende tulemuste ülekantavus inimese organismile ei ole selge.

Reproduktiivne toksikoloogia

Kaasasündinud väärarengute esinemissagedus rasedusaegse fenütoiini kasutamise korral on ilmselt annusest sõltuv. Seetõttu tuleb kasutada võimalikult väikest terapeutilist annust raseduse 20...40 päeval.

Fenütoiinist tingitud tüüpiline kaasasündinud vääreareng on küünte- või kogu lõppfalangi hüpoplaasia. Nii fenütoiini kui ka teiste antikonvulsantide kasutamise korral on kirjeldatud väga erinevat laadi väärearenguid. Nendel juhtudel olid naised enamasti tarvitanud fenütoiini kombinatsioonis teiste antikonvulsantide/barbituraatidega. Fenütoiini osa selles protsessis ei ole veel selge, tõenäoliselt on soodustavad faktorid põhihaigus ja/või geneetilised tegurid. Ravi Glycofurool 75-ga organogeneesi ajal tekitas rotil embrüo-/fetotoksilisi toimeid nagu kardiovaskulaarsed väärearengud, hilise resorptsiooni suurenenud sagedus ja loote kasvu pidurdumine suukaudse annuse 3 ml/kg/päevas puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

α -tetravesinikfurfurüül- ω -hüdrosüoligo-(oksütüleen)-1(2)(glükofurool-75)-lahusti, dinaatriumedetaat, vesi.

6.2 Sobimatus

Süstelahuse lahjendamine või teiste ravimite lisamine süstelahusesse ei ole lubatud, kuna fenütoiin kristalliseerub välja.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada toatemperatuuril.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on 5 klaasampulli, üks ampull sisaldab 5 ml lahust (50 mg/ml).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

PHENHYDAN süstelahus on valmis kasutamiseks. PHENHYDAN süstelahus on ette nähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks! Süstelahuse lahjendamine või teiste ravimite lisamine süstelahusesse ei ole lubatud!

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

085094

9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10.11.1994/28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015