

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PHENHYDAN, 100 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 100 mg fenütoiini.

INN. Phenytoinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Tablett

PHENYDAN'i tabletid on valged, ümmargused ja lamedad ning ristuvate poolitusjoontega. Tableti saab jagada neljaks võrdseks annuseks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Epilepsia.

Kolmiknärv neuralgia.

*Märkus:*

Fenütoiin ei ole efektiivne absansside ravis ning febrilsete krampide ravis ja profülaktikas.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annustamine on individuaalne sõltuvalt patsiendi seisundist ja ravivastusest. Soovitatav algannus on 50...100 mg fenütoiini ( $\frac{1}{2}$ ...1 tablett). Annust võib kiiresti suurendada piisava ravivastuse või taluvuspiiri saabumiseni.

Kuni 12-aastastele lastele manustatakse ravimit 2 mg kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas. Annust võib suurendada sõltuvalt ravimi kontsentratsioonist plasmas iga 3 päeva tagant 1 mg kaupa kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas. Säilitusravi ajal on soovitatavad annused järgmised:

*Epilepsiavastane ravi.*

Väikelapsed vanuses 3 aastat ja vanemad: 100...200 mg (1...2 tabletti)

Kooliealised lapsed: 100...300 mg (1...3 tabletti)

Täiskasvanud: 300 mg (3 tabletti)

Päevase annuse võib jagada kaheks annuseks.

Lapsed vajavad suuremaid fenütoiini annuseid kui täiskasvanud.

*Kolmiknärv neuralgia, neurogeenne valu.*

Küllastava annuse manustamine peab toimuma haiglas koos samaaegse ravimi plasmakontsentratsiooni jälgimisega.

Täiskasvanud: 1 g päevas kolme üksikannusena (400 mg, 300 mg, 300 mg) kahetunniste intervallidega. Teisel päeval on säilitusannus 300 mg.

Kuni 12-aastased lapsed: 5...8 mg kehakaalu kilogrammi kohta koos samaaegse ravimi plasmakontsentratsiooni jälgimisega. Säilitusannusena võib lastele, kes on vanemad kui 6 aastat, kasutada 150...200 mg päevas alates teisest ravipäevast. Alla 6-aastastele lastele määratakse annus vastavalt ravimi kontsentratsioonile plasmas.

Kõikide näidustuste puhul, eriti pikaajalise kasutamise korral, võivad mõnede patsientide ebaadekvaatsed ravitulemused olla tingitud liiga väikestest annustest. Sellistel juhtudel tuleb säilitusannust ettevaatlikult järk-järgult 25...50 mg kaupa suurendada ( $\frac{1}{4}$ ... $\frac{1}{2}$  tabletti) ja võimaluse korral jälgida ravimi plasmakontsentratsiooni.

#### Manustamisviis

Tablette tuleb võtta küllaldase koguse vedelikuga (nt 1 klaas vett).

Ravi kestus sõltub seisundist ja selle üle otsustab raviarst.

### **4.3 Vastunäidustused**

Fenütoiini kasutamine ei ole lubatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine fenütoiini, teiste hüdantoinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete 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 luuüdi kahjustus

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

- väljendunud südamepuudulikkus
- hingamispuudulikkus
- raske 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 annuse vähendamine ning plasmakontsentratsiooni määramine.

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

Ravi ajal tuleb regulaarselt (esimese kolme kuu jooksul iga kuu, hiljem kaks korda aastas) jälgida fenütoiini kontsentratsiooni plasmas, vererakkude hulka, maksaensüüme (GOT, GPT, gamma-GT) ja aluselist fosfataasi (osteopaatia kindlakstegemiseks). Lastel tuleb jälgida kilpnäärme talitlust (kasvamist).

Mõõduka stabiilse leukopeenia (regulaarsete vereanalüüside tulemuste põhjal) ja isoleeritud gamma-GT tõusu tõttu ei ole vaja ravi katkestada.

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

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 kasutataval 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.

#### Üleminek teisele fenütoiini sisaldavale ravimile:

Suhteliselt kitsa terapeutilise laiuse ja erinevuste tõttu fenütoiini eri preparaate biosaadavuses ei ole soovitatav ühelt preparaadilt teisele üle minna ilma ravimi plasmakontsentratsiooni jälgimata. Ravi liiga kiire lõpetamine võib põhjustada krambihooegade sagenemist või epileptilist staatust. Võimalusel tuleb teise antiepileptikumi kasutamisele üle minna järk-järgult ja fenütoiini annust aeglaselt vähendada.

#### **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, teofülliin ja foolhape võivad samuti langetada fenütoiini plasmakontsentratsiooni.

##### *Järgnevad ravimid võivad suurendada fenütoiini plasmakontsentratsiooni:*

Äge alkoholi tarvitamine, suukaudsed antikoagulandid, antibiootikumid (sh klooramfenikool, erütromütsiin, isoniasiid, trimetoprim, sulfoonamiidid), epilepsiaavastased ravimid (etosuksimiidid,

felbamaat, metsuktsimiid, 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.

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

#### Fenütoiin mõjutab järgmisi ravimeid:

Fenütoiin võib tõsta rifampitsiini plasmakontsentratsiooni. Fenütoiin indutseerib tsütokroom P-450 süsteemi (valdavalt tsütokroom 3A4 isoensüümi). Tsütokroom P-450 süsteemi kaudu metaboliseeruvate ainete plasmakontsentratsioonid võivad seega langeda ja on võimalik, et annuseid tuleb kohandada kliinilise vajaduse järgi. Fenütoiin võib langetada järgmiste ravimite plasmakontsentratsiooni: epilepsiavastased ravimid (karbamasepiin, felbamaat, lamotrigiin, stiripentool, valproaat), kaltsiumkanali blokaatorid (nikardipiin, nimodipiin), immuunsupressiivsed ravimid (tsüklosporiin, takroliimus), psühhotroopsed ravimid (paroksetiin, tritsüklilised antidepressandid), tetratsükliinid (nt doksütsükliin), suukaudsed antikoagulandid, atorvastatiin, klosapiin, diasoksiid, digitoksiin, furosemiid, itrakonasool, kortikosteroidid, metadoon, östrogeenid, prasikvanteel, teofülliin, verapamiil, vitamiin D ja suukaudsed kontratseptiivid. 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.

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 väärarenguteks. Seoses epilepsiavastaste ravimite (sh fenütoiini) kasutamisega esineb teateid väärarenditest, nagu neuraalorüümi defekt, südame defektid, pre- ja postnataalne kasvupeetus, näokolju defektid ning sõrmede ja varvaste anomaaliad, harvemal juhul huule ja suulae lõhe. Kirjanduses on fenütoiinravi ajal tekkinud väärarendeid kirjeldatud kui loote hüdatoni sündroomi.

Raseduse alguses, eriti 20nda ja 40nda päeva vahel tuleb valida väikseim toimiv ravimiannus, sest kaasasündinud väärarengute sagedus on tõenäoliselt annuse suurusest sõltuv. Sel ajal tuleb vältida ka ravi mitme antikonvulsandiga ning teiste ravimitega, kuna kaasasündinud väärarengute 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 K<sub>1</sub>-vitamiini raseduse viimaste nädalate vältel ja 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 kaaluise 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. See 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 ( $<1/10\ 000$ );  
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Annuse suurusest sõltuvad kõrvaltoimed tekivad kolmandikul fenütoiiniga ravitavatest patsientidest. Kõrvaltoimete vallandumine on *sageli* seotud fenütoiini kõrgete plasmakontsentratsioonidega (üle 20 µg/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.

Võib tekkida entsefalopaatia, mille väljenduseks on krampide sagenemine, tahtjõuetus, stuupor, lihashüpotoonia, 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 kombinatsioonravi teiste antiepileptiliste ravimitega, eriti valproehappega, võib põhjustada entsefalopaatia kujunemist – krampide sagenemine, tahtjõuetus, stuupor, lihashüpotoonia, koreaatilised düskineesiad ja EEG generaliseerunud muutused.

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 intensiivistumisenä või arütmia muutustena võivad põhjustada raske südamealitu

häire võimaliku südameseiskumisega. Kodade fibrillatsioon ja laperdus ei allu ravile fenütoiiniga. Ventrikulaarne rütm võib kiireneda hoolimata AV sõlme refraktaarse perioodi võimalikust lühenemisest. Intravenoosse kasutamise korral võib vererõhk alaneda ning eelnev südame- või hingamispuudulikkus ägeneda.

#### *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 ka 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 ülitundlikkussündroomini (vt ka "*Naha ja nahaaluskoe kahjustused*"): eksfoliatiivne dermatiit, palavik, lümfisõlmede turse, vereloomeelundite ja luuüdi kahjustus ning maksatalitluse häired (mõnikord koos teiste organsüsteemide haaratusega). Nendel juhtudel on kohane 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](http://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 antikongulsant. Fenütoiin stabiliseerib hüperpolarisatsiooni teel tsentraalsete ja perifeersetes närvides membraane. Niimoodi inhibeerib fenütoiin epileptilise aktiivsuse levikut ajukoores. Pidurdavate impulsside stimuleerimine väikeajus soodustab seda antikongulsiivset toimet.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine, plasmakontsentratsioon

Fenütoiin on nõrk hape pH väärtusega 8,3, mistõttu mao happelises keskkonnas ta praktiliselt ei lahustu. Suukaudsel manustamisel imendub ravim peamiselt peensoolest.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub pärast üksikannuse manustamist 4...6 tunni jooksul (vahemikus 3...12 tundi).

Terapeutiline kontsentratsioon plasmas on vahemikus 10...20 µg/ml; kontsentratsioon üle 25 µg/ml võib olla mürgine.

Plasma tasakaalukontsentratsioon saabub püsiva annuse korral 5...14 päeva jooksul.

#### Jaotumine, seondumine plasmavalkudega

83...94 % fenütoiinist seondub plasmavalkudega, eriti albumiiniga. Valkudega seonduvus on väiksem vastündinul.

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 glükuronid, 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, pikenedes tuleb arvestada enneaegsetel lastel ja vastündinutel ning toksiliste annuste korral. Umbes 5% manustatud fenütoiinist eritub muutumatul kujul uriini ja väljaheitega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Äge toksilisus

Inimestel: keskmine arvestuslik letaalne (akuutne) fenütoiini annus täiskasvanule on 2...5 g.

loomadel: kirjanduses on esitatud LD<sub>50</sub> 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 väärareng on küünte- või kogu lõppfalangi hüpoplaasia. Nii fenütoiini kui ka teiste antikonvulsantide kasutamise korral on kirjeldatud väga erinevat laadi väärarenguid. 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.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalne tselluloos, želatiin, magneesiumstearaat, maisitärklis, tärklise naatriumglükolaat, ränidioksiid, talk, kolloidne veevaba ränidioksiid.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

100 mg tabletid, 100 tk pakendis.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

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**

084994

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

10.11.1994/17.06.2005

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014