

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pro-Epanutin 75 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten/injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fosfenytoiinidinium-injektio on aihiolääke, joka on tarkoitettu annettavaksi parenteraalisesti. Sen aktiivinen metaboliitti on fenytoiini. 1,5 mg fosfenytoiinidiniumia vastaa 1 mg fenytoiinatriumia, mistä käytetään merkintää 1 mg fenytoiinatriumekvivalentteja (FE). Fosfenytoiinin määrä ja pitoisuus ilmaistaan aina muodossa mg FE.

Yksi millilitra Pro-Epanutinia sisältää 75 mg fosfenytoiinidiniumia (vastaa 50 mg:aa fenytoiinatriumia) (ks. kohta 4.2).

Pro-Epanutin on saatavana 10 ml:n ja 2 ml:n injektiopulloissa.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg FE.

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg FE.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten/Injektioneste, liuos.

Pro-Epanutin on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen steriili liuos, joka on puskuroitu trometamolilla ja jonka happamuudeksi on säädetty 8,6–9,0 kloorivetyhapolla.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pro-Epanutin on tarkoitettu aikuisille ja 5 vuotta täyttäneille lapsille:

- toonis-kloonisen (grand mal) status epilepticuksen hallintaan (ks. kohta 4.2).
- neurokirurgian ja/tai pään vamman yhteydessä ilmenevien kouristusten ehkäisyyn ja hoitoon.
- korvaamaan suun kautta otettava fenytoiini silloin, kun anto suun kautta ei ole mahdollista ja/tai se on vasta-aiheista.

4.2 Annostus ja antotapa

TÄRKEÄÄ: Fosfenytoiinin määrä ja pitoisuus ilmoitetaan kaikissa Pro-Epanutinin tuotetiedoissa aina fenytoiinatriumekvivalenteina (FE), jotta vältetään molekyylipainoon perustuvalta säädöltä muunneltaessa fosfenytoiinidinium- ja fenytoiinatriumannosten välillä. Pro-Epanutin pitää aina määrätä ja toimittaa fenytoiinatriumekvivalentti-yksikköinä (FE). Huomaa kuitenkin, että fosfenytoiinin annossa on tärkeitä eroavaisuuksia verrattuna parenteraalisen fenytoiinatriumin annosteluun (ks. kohta 4.4).

Fenytioinatriumekvivalentit (FE):

1,5 mg fosfenytioinia vastaa 1 mg fenytioinatriumia, joka merkitään 1 mg fenytioinatriumekvivalenteja (FE) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Yksi 10 ml:n Pro-Epanutin-injektiopullo sisältää 500 mg FE:tä.

Yksi 2 ml:n Pro-Epanutin-injektiopullo sisältää 100 mg FE:tä.

Antotapa:

Pro-Epanutinin voi joko infusoida laskimoon (i.v.) tai injisoida lihakseen (i.m.). Lihaksensisäistä antotapaa pitää harkita aikuispotilaille silloin, kun kiireellistä hoitovastetta ei tarvita. Jos päätavoite on nopea fenytioinin kyllästysannoksen antaminen, Pro-Epanutinin anto laskimoon on suositeltavaa, koska laskimoon annon jälkeen saavutetaan terapeuttinen fenytioinipitoisuus plasmassa nopeammin kuin lihaksensisäisen annon jälkeen.

Pro-Epanutinia ei saa antaa lihakseen hätätilanteissa, esim. status epilepticuksessa.

Lihaksensisäistä antoa ei suositella lapsille.

Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä näkyy hiukkasia tai sen väri on muuttunut.

Pro-Epanutin on tarkoitettu lyhytaikaiseen parenteraaliseen antoon. Yli 5 päivää kestävää käyttöä ei ole arvioitu.

Annostus**Laskimoinfuusio (i.v.):**

Laskimoinfuusiota varten Pro-Epanutin laimennetaan 5 % glukoosi-infuusioliuokseen tai 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuokseen. Pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml.

Hypotensioriskin vuoksi suositeltava laskimoinfuusionopeus on kliinisissä rutiinitilanteissa 50–100 mg FE/min. Edes hätätilanteessa **antonopeus ei saa olla yli 150 mg FE/min.** Infuusionopeutta kontrolloivan laitteen käyttöä suositellaan.

Taulukot 1–10 sisältävät esimerkkilaskelmia annostuksesta, laimentamisesta ja infuusioajoista.

Jatkuva EKG-valvonta, verenpaineen mittaus ja hengitystoiminnan seuranta infuusion aikana on välttämätöntä. Potilasta on seurattava myös koko sen ajan, jolloin fenytioinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan. Tämä tapahtuu noin 30 minuutin kuluttua Pro-Epanutin-infuusion jälkeen. Sydämen elvyttämiseen tarkoitettu laitteisto pitää olla käytettävissä (**ks. kohta 4.4**).

Katso taulukoista 1–10 esimerkkilaskelmia annostuksesta, laimentamisesta ja infuusioajoista			
Populaatio	Käyttöaihe		Annostustaulukko
Aikuiset	Status epilepticus	Kyllästysannos	Taulukko 1
	Status epilepticus	Ylläpitoannos	Taulukko 2
	Kohtausten hoito tai ehkäisy	Kyllästysannos	Taulukko 3
	Kohtausten hoito tai ehkäisy	Ylläpitoannos	Taulukko 4
	Suun kautta otettavan fenytoiinin tilapäinen korvaaminen		Taulukko 5
Lapset (5 vuotta täyttäneet)	Status epilepticus	Kyllästysannos	Taulukko 6
	Status epilepticus	Ylläpitoannos	Taulukko 7
	Kohtausten hoito tai ehkäisy	Kyllästysannos	Taulukko 8
	Kohtausten hoito tai ehkäisy	Ylläpitoannos	Taulukko 9
	Suun kautta otettavan fenytoiinin tilapäinen korvaaminen		Taulukko 10

ANNOSTUS AIKUISILLE

(Annostuksen pienentäminen iäkkäille potilaille tai potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ks. ohjeistus tämän kappaleen loppupuolella.)

Status epilepticus

Pro-Epanutinin antoa lihakseen (i.m.) ei suositella status epilepticuksen hoidossa.

Kyllästysannos:

Kun tarvitaan nopeaa hoitovastetta potilaalle, jolla on jatkuvia kouristuksia, pitää laskimoon antaa diatsepaamia tai loratsepaamia ennen Pro-Epanutinin antoa.

Pro-Epanutinin kyllästysannos on 15 mg FE/kg, ja se infusoidaan kerta-annoksena laskimoon.

Suosittelava (aikuisten kyllästysannoksen) laskimoinfuusionopeus:

100–150 mg FE/min (ei saa edes hätätilanteessa olla yli **150 mg FE/min**). Katso taulukosta 1 infuusioajat.

Jos Pro-Epanutinin anto ei lopeta kohtauksia, on harkittava jonkin vaihtoehtoisen kouristuksia ehkäisevän lääkkeen käyttöä.

Taulukossa 1. on tietoa status epilepticuksen hallintaan käytetystä kyllästysannoksesta aikuiselle.

TAULUKKO 1. STATUS EPILEPTICUKSEN HALLINTAAN KÄYTETTY KYLLÄSTYSANNOS (AIKUISET)					
Esimerkkejä laskimonsisäisistä 15 mg FE[†]/kg -kyllästysannoksista ja suosituksia laimennoksista (25 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (enimmäisnopeudella 150 mg FE/min) kehon painokiloa kohti					
Paino (kg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi) lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	Lyhyin infuusioaika (minuuttia) suositellun enimmäis-infuusio-nopeuden 150 mg FE/min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullo-jen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)		
100	1 500	3	30	30	10
95	1 425	3	28,5	28,5	9,5
90	1 350	3	27	27	9
85	1 275	3	25,5	25,5	8,5
80	1 200	3	24	24	8
75	1 125	3	22,5	22,5	7,5
70	1 050	3	21	21	7
65	975	2	19,5	19,5	6,5
60	900	2	18	18	6
55	825	2	16,5	16,5	5,5
50	750	2	15	15	5
45	675	2	13,5	13,5	4,5

[†] FE - fenytoiinatriumekvivalenteja
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektiopullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisälly esimerkkeihin.

Ylläpitoannos:

Pro-Epanutinin suositeltava ensimmäinen ylläpitoannos on 4–5 mg FE/kg/vrk, ja sen voi joko infusoida laskimoon tai injisoida lihakseen yhtenä annoksena tai jaettuna kahteen annokseen. Ensimmäinen kumulatiivinen vuorokausiannos saa olla korkeintaan 4–5 mg FE/kg/vrk. Kyllästysannoksen antamisen jälkeen ylläpitoannokset on tyypillisesti aloitettava seuraavan tunnetun antovälin mukaisesti. Jos esimerkiksi annosten välin on tarkoitus olla 12 tuntia, ensimmäinen Pro-Epanutinin ylläpitoannos on annettava 12 tuntia kyllästysannoksen jälkeen.

Ylläpitoannosta on muutettava potilaan vasteen ja plasman fenytoiinipitoisuuksien mukaan (**ks. Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta**).

Suosittelava (aikuisten ylläpitoannoksen) laskimoinfuusionopeus:

50–100 mg FE/min (**ei saa olla yli 100 mg FE/min**). Katso taulukosta 2 infuusioajat.

Ylläpitohoitoon suun kautta annettavalla fenytoiinilla siirrytään, kun se on asianmukaista.

Taulukossa 2. on tietoa status epilepticuksen hallintaan käytetystä ylläpitoannoksesta aikuiselle.

TAULUKKO 2. STATUS EPILEPTICUKSEN HALLINTAAN KÄYTETTY YLLÄPITOANNOS (AIKUISET)						
Esimerkkejä laskimonsisäisistä 5 mg FE[†]/kg -enimmäisylläpitoannoksista ja suosituksia laimennoksista* (25 mg:aan FE/ml tai 1,5 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (enimmäisnopeudella 100 mg FE/min) kehon painokiloa kohti						
Paino (kg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen* tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi)		Lyhyin infuusioaika (minuuttia) suositellun enimmäisinfuusio- nopeuden 100 mg FE/min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullojen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)	lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	lopulliseen pitoisuuteen 1,5 mg FE/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5

* Laskimoinfuusiossa lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml
[†] FE - fenytoiinatriumekvivalentteja
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektiopullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisälly esimerkkeihin.

Kohtausten hoito tai ehkäisy

Kyllästysannos:

Pro-Epanutinin kyllästysannos on 10–15 mg FE/kg kerta-annoksena, ja se joko infusoidaan laskimoon tai injisoidaan lihakseen.

Suosittelava (aikuisten kyllästysannoksen) laskimoinfuusionopeus: 50–100 mg FE/min (ei saa olla yli 100 mg FE/min). Katso taulukosta 3 infuusioajat.

Taulukossa 3. on tietoa kohtausten hoitoon tai ehkäisyyn käytettyä kyllästysannoksesta aikuiselle.

TAULUKKO 3. KOHTAUSTEN HOITOON TAI EHKÄISYYN KÄYTETTY KYLLÄSTYSANNOS (AIKUISET)						
Esimerkkejä laskimonsisäisistä 10 mg FE[†]/kg -kyllästysannoksista ja suosituksia laimennoksista^a (25 mg:aan FE/ml tai 1,5 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (enimmäisnopeudella 100 mg FE/min) kehon painokiloa kohti.						
Paino (kg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen ^a tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi)		Lyhyin infuusioaika (minuuttia) suositellun enimmäisinfuusionopeuden 100 mg FE/min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullojen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)	lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	lopulliseen pitoisuuteen 1,5 mg FE/ml	
100	1 000	2	20	20	647	10
90	900	2	18	18	582	9
80	800	2	16	16	517	8
70	700	2	14	14	453	7
60	600	2	12	12	388	6
50	500	1	10	10	323	5

[†] FE - fenytoiinatriumekvivalenteja
^a Laskimoinfuusiossa lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml.
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektio-pullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisälly esimerkkeihin.

Ylläpitoannos:

Pro-Epanutinin suositeltava ensimmäinen ylläpitoannos on 4–5 mg FE/kg/vrk, ja sen voi joko infusoida laskimoon tai injisoida lihakseen yhtenä annoksena tai jaettuna kahteen annokseen.

Ensimmäinen kumulatiivinen vuorokausiannos saa olla korkeintaan 4–5 mg FE/kg/vrk.

Kyllästysannoksen antamisen jälkeen ylläpitoannokset on tyypillisesti aloitettava seuraavan tunnetun antovälin mukaisesti. Jos esimerkiksi annosten välin on tarkoitus olla 12 tuntia, ensimmäinen Pro-Epanutinin ylläpitoannos on annettava 12 tuntia kyllästysannoksen jälkeen.

Ylläpitoannosta on muutettava potilaan vasteen ja plasman fenytoiinipitoisuuksien mukaan (**ks. Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta**).

Suosittelava (aikuisten ylläpitoannoksen) laskimoinfuusionopeus:

50–100 mg FE/min (**ei saa olla yli 100 mg FE/min**). Katso taulukosta 4 infuusioajat.

Ylläpitohoitoon suun kautta annettavalla fenytoiinilla siirrytään, kun se on asianmukaista.

Taulukossa 4. on tietoa kohtausten hoitoon tai ehkäisyyn käytettyä ylläpitoannoksesta aikuiselle.

TAULUKKO 4. KOHTAUSTEN HOITOON TAI EHKÄISYYN KÄYTETTY YLLÄPITOANNOS (AIKUISET)						
Esimerkkejä laskimonsisäisistä 5 mg FE [†] /kg:n enimmäisylläpitoannoksista ja suosituksia laimennoksista* (25 mg:aan FE/ml tai 1,5 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (enimmäisinfuusionopeudella 100 mg FE/min) kehon painokiloa kohti.						
Paino (kg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen* tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi)		Lyhyin infusioaika (minuuttia) suositellun enimmäisinfuusionopeuden 100 mgFE/min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullojen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)	lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	lopulliseen pitoisuuteen 1,5 mgFE/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5

* Laskimoinfuusiossa lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml
† FE - fenytoiinatriumekvivalentteja
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektiopullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisälly esimerkkeihin.

Suun kautta annettavan fenytoiinatriumhoidon tilapäinen korvaaminen Pro-Epanutinilla

Fenytoiinatriumekvivalenttien (FE) vuorokausikokonaisannos ja antoväli ovat samat kuin suun kautta annettavassa fenytoiinatriumhoidossa. Pro-Epanutinin voi joko infusoida laskimoon tai injisoida lihakseen.

Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta voi olla hyödyllistä vaihdettaessa valmistetta ja/tai antotapaa. Annosta pitää säätää potilaan vasteen ja plasman fenytoiinipitoisuuksien mukaan (ks. **Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta**).

Suosittelava laskimoinfuusionopeus (tilapäisessä annoksen korvaamisessa aikuisilla):
50–100 mg FE/min (ei saa olla yli 100 mg FE/min). Katso taulukosta 5 infuusioajat.

Taulukossa 5. on tietoa aikuisten annostuksesta, kun suun kautta annettava fenytoiinatriumhoito korvataan tilapäisesti.

TAULUKKO 5. SUUN KAUTTA ANNETTAVAN FENYTOIININATRIUMHOIDON TILAPÄINEN KORVAAMINEN (AIKUISET)						
Esimerkkejä ekvivalenteista annoksista ja suosituksia laimennoksista* (25 mg:aan FE[†]/ml tai 1,5 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (enimmäisinfuusionopeudella 100 mg FE/min)						
Fenytoiini natriumin annos (mg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen* tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi)		Lyhyin infuusioaika (minuuttia) suositellun enimmäisinfuusionopeuden 100 mg FE/min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullojen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)	lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	lopulliseen pitoisuuteen 1,5 mg FE/ml	
500	500	1	10	10	323	5
450	450	1	9	9	291	4,5
400	400	1	8	8	259	4
350	350	1	7	7	226	3,5
300	300	1	6	6	194	3
250	250	1	5	5	162	2,5

* Laskimoinfuusiossa lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml
† FE - fenytoiinatriumekvivalenteja
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektiopullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisälly esimerkkeihin.

ANNOSTUS LAPSILLE

Vastasyntyneet ja korkeintaan 5 vuotta täyttäneet lapset

Pro-Epanutinin turvallisuutta ja tehoa alle 5-vuotiaille lapsille ei ole vahvistettu.

5 vuotta täyttäneet lapset

Pro-Epanutinia voidaan antaa lapsille (5 vuotta täyttäneille) ainoastaan laskimoinfuusiona, samalla mg FE/kg -annoksella kuin aikuisille. Lasten Pro-Epanutin-annokset perustuvat tietoihin Pro-Epanutinin farmakokinetiikasta aikuisilla ja 5–10-vuotiailla lapsilla sekä parenteraalisen fenytoiinin farmakokinetiikasta aikuisilla ja lapsilla.

Lihaksensisäistä (i.m.) antotapaa ei suositella lapsille.

Annostuksen pienentäminen potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ks. ohjeistus tämän kappaleen loppupuolella.

Status epilepticus

Kyllästysannos:

Kun tarvitaan nopeaa hoitovastetta potilaalle, jolla on jatkuvia kouristuksia, pitää laskimoon antaa diatsepaamia tai loratsepaamia ennen Pro-Epanutinin antoa.

Pro-Epanutinin kyllästysannos on 15 mg FE/kg, ja se infusoidaan kerta-annoksena laskimoon.

Suosittelava (lasten kyllästysannoksen) laskimoinfuusionopeus:

2–3 mg FE/kg/min (ei saa olla yli 3 mg FE/kg/min tai yli 150 mg FE/min, kumpi tahansa on hitaampi). Katso taulukosta 6 infusioajat.

Jos Pro-Epanutinin anto ei lopeta kohtauksia, on harkittava jonkin vaihtoehtoisen antikonvulsivisen lääkkeen käyttöä.

Taulukossa 6. on tietoa status epilepticuksen hallintaan käytetystä kyllästysannoksesta lapselle.

TAULUKKO 6. STATUS EPILEPTICUKSEN HALLINTAAN KÄYTETTY KYLLÄSTYSANNOS (5 VUOTTA TÄYTTÄNEET LAPSET)					
Esimerkkejä laskimonsisäistä 15 mg FE[†]/kg -kyllästysannoksista ja suosituksia laimennoksista (25 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (korkeintaan 3 mg FE/kg/min) kehon painokiloa kohti					
Paino (kg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi) lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	Lyhyin infusioaika (minuuttia) suositellun enimmäisinfusio- nopeuden 3 mg FE/kg/ min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullojen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)		
47,5	712,5	2	14,25	14,25	5
45	675	2	13,5	13,5	5
42,5	637,5	2	12,75	12,75	5
40	600	2	12	12	5
37,5	562,5	2	11,25	11,25	5
35	525	2	10,5	10,5	5
32,5	487,5	1	9,75	9,75	5
30	450	1	9	9	5
27,5	412,5	1	8,25	8,25	5
25	375	1	7,5	7,5	5
22,5	337,5	1	6,75	6,75	5
20	300	1	6	6	5
17,5	262,5	1	5,25	5,25	5

† FE - fenytoiinatriumekvivalenteja
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektio-pullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisälly esimerkkeihin.

Ylläpitoannos:

Pro-Epanutinin suositeltava ensimmäinen ylläpitoannos on 4–5 mg FE/kg/vrk, ja sen voi infusoida laskimoon yhtenä annoksena tai jaettuna korkeintaan neljään annokseen. Ensimmäinen kumulatiivinen vuorokausiannos saa olla korkeintaan 4–5 mg FE/kg/vrk. Kyllästysannoksen antamisen jälkeen ylläpitoannokset on tyypillisesti aloitettava seuraavan tunnetun antovälin mukaisesti. Jos esimerkiksi annosten välin on tarkoitus olla 12 tuntia, ensimmäinen Pro-Epanutinin ylläpitoannos on annettava

12 tuntia kyllästysannoksen jälkeen.

Ylläpitoannosta on muutettava potilaan vasteen ja plasman fenytoiinipitoisuuksien mukaan (**ks. Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta**).

Suosittelava laskimoinfuusionopeus (lasten ylläpitoannostuksessa):

1–2 mg FE/kg/min (ei saa olla yli 2 mg FE/kg/min tai 100 mg FE/min, kumpi tahansa on **hitaampi**). Katso taulukosta 7 infuusioajat.

Ylläpitohoitoon suun kautta annettavalla fenytoiinilla siirrytään, kun se on asianmukaista.

Taulukossa 7. on tietoa status epilepticuksen hallintaan käytetystä ylläpitoannoksesta lapselle.

TAULUKKO 7. STATUS EPILEPTICUKSEN HALLINTAAN KÄYTETTY YLLÄPITOANNOS (5 VUOTTA TÄYTTÄNEET LAPSET)						
Esimerkkejä laskimonsisäisistä 5 mg FE[†]/kg -enimmäisylläpitoannoksista ja suosituksia laimennoksista* (25 mg:aan FE/ml tai 1,5 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (enimmäisnopeudella 2 mg FE/kg/min) kehon painokiloa kohti						
Paino (kg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi)		Lyhyin infuusioaika (minuuttia) suositellun enimmäisinfuusio- nopeuden 2 mg FE/kg/min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullojen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)	lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	lopulliseen pitoisuuteen 1,5 mg FE/ml	
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,5	4,5	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5

* Laskimoinfuusiossa lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml
[†] FE - fenytoiinatriumekvivalenteja
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektio-pullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisälly esimerkkeihin.

Kohtausten hoito tai ehkäisy

Kyllästysannos:

Pro-Epanutinin kyllästysannos on 10–15 mg FE/kg, ja se infusoidaan kerta-annoksena laskimoon.

Suosittelava (lasten kyllästysannoksen) laskimoinfuusionopeus:

1–2 mg FE/kg/min (ei saa olla yli 2 mg FE/kg/min tai yli 100 mg FE/min, kumpi tahansa on hitaampi). Katso taulukosta 8 infusioajat.

Taulukossa 8. on tietoa kohtausten hoitoon tai ehkäisyyn käytetystä kyllästysannoksesta lapselle.

TAULUKKO 8. KOHTAUSTEN HOITOON TAI EHKÄISYYN KÄYTETTY KYLLÄSTYSANNOS (5 VUOTTA TÄYTTÄNEET LAPSET)						
Esimerkkejä laskimonsisäistä 10 mg FE[†]/kg -kyllästysannoksista ja suosituksia laimennoksista^a (25 mg:aan FE/ml tai 1,5 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (enimmäisnopeudella 2 mg FE/kg/min) kehon painokiloa kohti.						
Paino (kg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen ^a tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi)		Lyhyin infusioaika (minuuttia) suositellun enimmäisinfusio- nopeuden 2 mg FE/kg/min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullojen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)	lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	lopulliseen pitoisuuteen 1,5 mg FE/ml	
47,5	475	1	9,5	9,5	307	5
45	450	1	9	9	291	5
42,5	425	1	8,5	8,5	275	5
40	400	1	8	8	259	5
37,5	375	1	7,5	7,5	243	5
35	350	1	7	7	226	5
32,5	325	1	6,5	6,5	210	5
30	300	1	6	6	194	5
27,5	275	1	5,5	5,5	178	5
25	250	1	5	5	161	5
22,5	225	1	4,5	4,5	145	5
20	200	1	4	4	129	5
17,5	175	1	3,5	3,5	113	5

[†] FE - fenytoiinatriumekvivalenteja
^a Laskimoinfuusiossa lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektio-pullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisälly esimerkkeihin.

Ylläpitoannos:

Pro-Epanutinin suositeltava ensimmäinen ylläpitoannos on 4–5 mg FE/kg/vrk, ja sen voi infusoida laskimoon yhtenä annoksena tai jaettuna korkeintaan neljään annokseen. Ensimmäinen kumulatiivinen vuorokausiannos saa olla korkeintaan 4–5 mg FE/kg/vrk. Kyllästysannoksen antamisen jälkeen ylläpitoannokset on tyypillisesti aloitettava seuraavan tunnetun antovälin mukaisesti. Jos esimerkiksi annosten välin on tarkoitus olla 12 tuntia, ensimmäinen Pro-Epanutinin ylläpitoannos on annettava

12 tuntia kyllästysannoksen jälkeen.

Ylläpitoannosta on muutettava potilaan vasteen ja plasman fenytoiinipitoisuuksien mukaan (**ks. Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta**).

Suosittelava laskimoinfuusionopeus (lasten ylläpitoannostuksessa):

1–2 mg FE/kg/min (ei saa olla yli 2 mg FE/kg/min tai 100 mg FE/min, kumpi tahansa on **hitaampi**). Katso taulukosta 9 infuusioajat.

Ylläpitohoitoon suun kautta annettavalla fenytoiinilla siirrytään, kun se on asianmukaista.

Taulukossa 9. on tietoa kohtausten hoitoon tai ehkäisyyn käytetystä ylläpitoannoksesta lapselle.

TAULUKKO 9. KOHTAUSTEN HOITOON TAI EHKÄISYYN KÄYTETTY YLLÄPITOANNOS (5 VUOTTA TÄYTTÄNEET LAPSET)						
Esimerkkejä laskimonsisäisistä 5 mg FE[†]/kg -enimmäisylläpitoannoksista ja suosituksia laimennoksista* (25 mg:aan FE/ml tai 1,5 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (enimmäisinfuusionopeudella 2 mg FE/kg/min) kehon painokiloa kohti.						
Paino (kg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen* tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi)		Lyhyin infuusioaika (minuuttia) suositellun enimmäisinfuusionopeuden 2 mg FE/kg/min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullojen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)	lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	lopulliseen pitoisuuteen 1,5 mg FE/ml	
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,50	4,50	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5

* Laskimoinfuusiossa lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml
[†] FE - fenytoiinatriumekvivalenteja
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektiopullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisälly esimerkkeihin.

Suun kautta annettavan fenytoiinatriumhoidon tilapäinen korvaaminen Pro-Epanutinilla

Fenytoiinatriumekvivalenttien (FE) kokonaisvuorokausiannos ja antoväli ovat samat kuin suun kautta annettavassa fenytoiinatriumhoidossa. Pro-Epanutin pitää infusoida laskimoon.

Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta voi olla hyödyllistä vaihdettaessa valmistetta ja/tai antotapaa. Annosta pitää säätää potilaan vasteen ja plasman fenytoiinipitoisuuksien mukaan (**ks. Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta**).

Suosittelava laskimoinfuusionopeus (annoksen tilapäisessä korvaamisessa lapsilla):

1–2 mg FE/kg/min (ei saa olla yli 2 mg FE/kg/min tai 100 mg FE/min, kumpi tahansa on hitaampi). Katso taulukosta 10 infuusioajat.

Taulukossa 10. on tietoa lasten annostuksesta, kun suun kautta annettava fenytoiinatriumhoito korvataan tilapäisesti.

TAULUKKO 10. SUUN KAUTTA ANNETTAVAN FENYTOIINATRIUMHOIDON TILAPÄINEN KORVAAMINEN (5 VUOTTA TÄYTTÄNEET LAPSET)						
Esimerkkejä ekvivalenteista annoksista ja suosituksia laimennoksista* (25 mg:aan FE[†]/ml tai 1,5 mg:aan FE/ml) ja laskimoinfuusioajoista (enimmäisinfuusionopeudella 2 mg FE/kg/min).						
Fenytoiini natriumin annos (mg)	Annos (mg FE)	Pro-Epanutinin (50 mg FE/ml) tilavuus		Laimennusliuoksen* tilavuus (ml) (5 % glukoosi tai 0,9 % natriumkloridi)		Lyhyin infuusioaika (minuuttia) suositellun enimmäisinfuusionopeuden 2 mg FE/kg/min saavuttamiseksi
		Avattavien 10 ml pullojen lukumäärä	Tarvittava tilavuus (ml)	lopulliseen pitoisuuteen 25 mg FE/ml	lopulliseen pitoisuuteen 1,5 mg FE/ml	
175	175	1	3,5	3,5	113	2,5
150	150	1	3	3	97	2,5
125	125	1	2,5	2,5	81	2,5
100	100	1	2	2	65	2,5
75	75	1	1,5	1,5	49	2,5
50	50	1	1	1	32	2,5

* Laskimoinfuusiossa lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml
† FE - fenytoiinatriumekvivalenteja

Iäkkäät potilaat

Pro-Epanutinin kyllästysannosta ja/tai infuusionopeutta on ehkä pienennettävä, ja ylläpitoannostusta pienennettävä ja harvennettava. Fenytoiinin metabolia hidastuu hiukan vanhuksilla. Annoksen tai infuusionopeuden pienentämistä 10–25 % voidaan harkita, ja huolellinen kliininen seuranta on tarpeen.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Lukuun ottamatta status epilepticuksen hoitoa, kyllästysannosta ja/tai infuusionopeutta on ehkä pienennettävä, ja ylläpitoannostusta pienennettävä tai harvennettava, jos potilaalla on munuaisten ja/tai maksan sairaus tai hypoalbuminemia. Annoksen tai infuusionopeuden pienentämistä 10–25 % voidaan harkita, ja huolellinen kliininen seuranta on tarpeen.

Näillä potilailla laskimoon annettavan Pro-Epanutinin muuttuminen fenytoiiniksi voi nopeutua. Vaikka kokonaisfenytoiinin puhdistumisnopeus ei muutu, sitoutumattoman fenytoiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua. Jos potilaalla on hyperbilirubinemia, fenytoiinin sitoutumaton pitoisuus saattaa suurentua (ks. kohta 4.4). Siksi näiltä potilailta on asianmukaisempaa mitata sitoutumattoman fenytoiinin pitoisuus plasmassa mieluummin kuin fenytoiinin kokonaispitoisuus plasmassa.

Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta:

Jos immunoanalyttinen testi tehdään ennen kuin fosfenytoiini on metaboloitunut täydellisesti fenytoiiniksi, testitulokset voi näyttää plasman fenytoiinipitoisuuden merkittävästi todellista suuremmaksi fosfenytoiinin kanssa tapahtuvan ristireaktion vuoksi. Kromatografiamääritykset (esim. HPLC) mittaavat fenytoiinin pitoisuudet biologisissa nesteissä tarkasti fosfenytoiinin läsnäollessa. Verinäytteitä fenytoiinin pitoisuusmäärityksiä varten *ei saa* ottaa vähintään kahteen tuntiin laskimonsisäisen Pro-Epanutin-infuusion jälkeen eikä vähintään neljään tuntiin lihaksensisäisen Pro-Epanutin-injektion jälkeen.

Optimaalinen kohtauskontrolli ilman kliinisiä toksisuuden merkkejä saavutetaan useimmiten silloin, kun fenytoiinin kokonaispitoisuus plasmassa on 10–20 mg/l (40–80 mikromol/l) tai sitoutumattoman fenytoiinin pitoisuus plasmassa on 1–2 mg/l (4–8 mikromol/l).

Jatkuvasti optimaalista vaihteluväliä suuremmat fenytoiinipitoisuudet plasmassa voivat aiheuttaa merkkejä akuutista toksisuudesta (**ks. kohta 4.4**).

Suun kautta annettavien fenytoiinikapseleiden biologinen hyötyosuus on noin 90 %. Pro-Epanutinina annetun fenytoiinin biologinen hyötyosuus on 100 % sekä lihakseen että laskimoon annettuna. Siksi plasman fenytoiinipitoisuudet voivat suurentua, kun suun kautta otettava fenytoiininatrium korvataan lihakseen tai laskimoon annettavalla Pro-Epanutinilla. Aloitusannoksia ei kuitenkaan tarvitse muuttaa siirryttäessä suun kautta annettavasta fenytoiinista Pro-Epanutiniin tai päinvastoin.

Terapeuttisten lääkeainepitoisuuksien seuranta voi olla hyödyllistä vaihdettaessa valmistetta ja/tai antotapaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys fosfenytoiininatriumille, fenytoiinille tai muille hydantoiniaineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Parenteraalinen fenytoiini vaikuttaa kammioiden automatiikkaan. Siksi Pro-Epanutin on vasta-aiheinen potilaille, joilla on sinusbradykardia, SA-katkos, toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatkos tai Adams-Stokesin oireyhtymä.

Akuutti intermittiivinen porfyria.

Pro-Epanutinin samanaikainen anto delavirdiinin kanssa on vasta-aiheista, koska virologinen vaste voi hävitä ja mahdollisesti kehittyä resistenssi delavirdiinille tai NNRTI (ei-nukleosidiset käänteiskopioija entsyymien estäjät) -lääkeryhmälle (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fenytoiininatriumekvivalentit (FE)

Pro-Epanutin on aihiolääke, joka on tarkoitettu annettavaksi parenteraalisesti. Sen aktiivinen metaboliitti on fenytoiini. 1,5 mg fosfenytoiininatriumia vastaa 1 mg fenytoiininatriumia, mistä käytetään merkintää 1 mg fenytoiininatriumekvivalentteja (FE). Fosfenytoiinin määrä ja pitoisuus ilmaistaan aina muodossa mg FE.

Infuusionopeus laskimoon (i.v.)

Aikuiset:

Pro-Epanutinin infuusionopeus laskimoon ei saa olla yli 150 mg FE/min kardiovaskeulaarisen toksisuusriskin takia (ks. kohta 4.2).

5 vuotta täyttäneet lapset:

Pro-Epanutinin antonopeus ei saa olla yli 3 mg FE/kg/min tai 150 mg FE/min (näistä hitaampi) kardiovaskeulaarisen toksisuusriskin takia (ks. kohta 4.2).

Huomaa, että Pro-Epanutinilla on merkittäviä eroja antamisen suhteen parenteraaliseen fenytoiinatriumiin verrattuna.

Annostusvirheet

Pro-Epanutin-valmisteeseen liittyvät annostusvirheet ovat johtaneet siihen, että potilaat ovat saaneet väärän Pro-Epanutin-annoksen. Pro-Epanutin on myynnissä 2 ml:n ja 10 ml:n injektiopulloina, joiden sisältämä pitoisuus on 50 mg FE/ml. 2 ml:n injektiopullon sisältämä kokonaismäärä on 100 mg FE ja 10 ml:n injektiopullon sisältämä kokonaismäärä on 500 mg FE. Virheitä on tapahtunut, kun injektiopullon pitoisuus (50 mg FE/ml) tulkittiin väärin tarkoittamaan, että injektiopullon kokonaismäärä oli 50 mg FE:tä. Tämä johti Pro-Epanutin-valmisteen kaksin- tai kymmenkertaisiin yliannoksiin.

On ollut myös muita syitä annosteluvirheisiin, mukaan lukien erehtyminen valmisteen nimestä, virheet valmisteen käyttöönvalmistamisessa, virheet lääkkeen infuusiassa/annossa ja väärät annoslaskelmat. Joissakin tapauksissa yliannokset johtivat kuolemaan, mukaan lukien alle 5-vuotiailla lapsilla.

Sekaannusten välttämiseksi Pro-Epanutinin määrätty annos pitää aina ilmaista milligrammoina fenytoiiniekvivalenteja (mg FE) (ks. kohta 4.2). On varmistettava tarkasti, että oikea määrä Pro-Epanutinia otetaan injektiopullosta, kun lääkettä valmistellaan antoa varten. Huomion kiinnittäminen näihin seikkoihin saattaa estää joitakin Pro-Epanutin-lääkehoitovirheitä tapahtumasta.

Potilaiden seuraaminen

Sydänsähkökäyrän, verenpaineen ja hengitystoimintojen seuraaminen koko infuusion ajan on oleellisen tärkeää. Potilasta on myös tarkkailtava koko sinä aikana, kun plasman fenytoiinipitoisuus on suurimmillaan. Tämä tapahtuu noin 30 minuuttia Pro-Epanutin-infuusioiden päättymisen jälkeen. Sydämen elvyttämiseen tarkoitettu laitteisto pitää olla käytettävissä.

Vaikutukset sydämeen ja verisuoniin

Pro-Epanutinia pitää käyttää varoen, jos potilaalla on hypotensio ja vaikea sydämen vajaatoiminta. Fenytoiinin ja fosfenytoiinin annon jälkeen on ilmoitettu vaikeita sydän- ja verisuonireaktioita, mukaan lukien eteis- ja kammiojohtumisen heikkeneminen, kammiovärinä, asystolia ja kuolemia. Pro-Epanutinin anto suurina annoksina laskimoon ja/tai nopeana laskimoinfuusiona voi myös aiheuttaa hypotensiota, jopa suositusannoksia ja -nopeuksia käytettäessä. Antonopeuden hidastaminen tai annon keskeyttäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Iäkkäillä potilailla, lapsilla (erityisesti imeväisillä) tai vakavasti sairailta potilailla on ilmoitettu vaikeita sydänkomplikaatioita fosfenytoiinin annon jälkeen. Sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu myös aikuisilla ja lapsilla, joilla ei ollut perussairautena sydänsairautta tai muita samanaikaisia sairauksia, ja kun valmistetta on annettu suositeltuina annoksina ja infuusionopeuksina. Siksi fosfenytoiinin kyllästysannosten anto laskimoon edellyttää tiivistä sydänvalvontaa (ja hengityksen seuranta).

Hypotension riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on akuutti aivoverisuonitapahtuma. Tällaisia potilaita on seurattava erityisen tarkasti.

Poissaolokohtaukset

Fenytoiini ei tehoa poissaolokohtauksiin. Jos poissaolokohtausten kanssa ilmenee samanaikaisesti toonis-kloonisia kohtauksia, suositellaan yhdistelmä lääkehoitoa.

Lääkehoidon lopettamiseen liittyvä kohtaus/status epilepticus

Epilepsialääkityksen äkillinen lopettaminen voi lisätä kohtausteheyttä ja johtaa status epilepticukseen.

Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoine n käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä eri käyttöaiheissa, on ilmoitettu itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi epilepsialääkkeiden satunnaistetuista lumekontrolloiduista tutkimuksista on myös osoittanut pientä riskin suurentumista itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen osalta. Tämän riskin mekanismeja ei tunneta. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida poissulkea mahdollisesti suurentunutta riskiä fosfenytoiinin käyttäjillä.

Siksi potilaita olisi seurattava itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien varalta ja harkittava asianmukaista hoitoa. Potilaita (ja heidän läheisiään) on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä itsetuhoisista ajatuksista tai itsetuhoisesta käyttäytymisestä ilmenee.

Paikallinen toksisuus (mukaan lukien ”Purple Glove” -oireyhtymä)

Perifeeriseen laskimoon annetun fosfenytoiini-injektion jälkeen on raportoitu turvotusta, värjäytymistä ja kipua injektion antopaikasta distaalisesti (kuvattu ”Purple Glove” -oireyhtymänä). Tähän voi mahdollisesti liittyä ekstravasatiota. Oireyhtymä ei välttämättä kehity useaan päivään injektioannon jälkeen. Kirurgisia toimenpiteitä (harvinaisissa tapauksissa jopa amputaatiota) vaativaa ihonekroosia ja raajojen iskemiaa on esiintynyt, vaikka oireet saattavat hävitä myös ilman hoitotoimenpiteitä

Yliherkkysoireyhtymä/yliherkkyysreaktiot, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (HSS/DRESS)

Yliherkkysoireyhtymää (HSS) tai yliherkkyysreaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), on raportoitu epilepsialääkkeistä, myös fenytoiinia ja fosfenytoiinia, saavilla potilailla. Osa näistä tapahtumista on ollut henkeä uhkaavia tai johtanut kuolemaan. HSS:n/DRESS:n tyypillisiä oireita, jotka eivät kuitenkaan yksinomaan rajoitu näihin, ovat kuume, ihottuma ja/tai lymfadenopatia liittyneenä muihin elinhäiriöihin (esim. hepatiitti, nefriitti, hematologiset poikkeamat, myokardiitti, myosiitti tai pneumoniitti). Alussa esiintyvät oireet voivat muistuttaa äkillistä virusinfektiota. Muita yleisiä oireita ovat nivelsärkyt, keltatauti, hepatomegalia, leukosytoosi ja eosinofilia. Oireet ilmenenevät tavallisesti 2–4 viikon kuluttua ensimmäisestä lääkeainealtistuksesta, mutta osalla potilaista oireita on raportoitu vasta, kun he ovat saaneet epilepsialääkitystä 3 kuukautta tai kauemmin. Jos tällaisia merkkejä ja oireita ilmenee, potilaan tila on arvioitava välittömästi. Fosfenytoiinin anto on lopetettava, jos muuta syytä sairauden merkeille ja oireille ei voida osoittaa.

Suurempi riski HSS:n/DRESS:n kehittymiselle on mustaihoisilla ja immunosuppressoiduilla potilailla sekä potilailla, joilla on ollut oireyhtymä aikaisemmin (fenytoiinin, fosfenytoiinin tai muun epilepsialääkityksen käytön yhteydessä) tai joiden suvussa on esiintynyt tätä oireyhtymää. Oireyhtymä on vakava mmpi aikaisemmin herkistyneillä yksilöillä.

Vakavat ihon hättavaikutukset

Fosfenytoiini voi aiheuttaa vaikeita ihoon liittyviä hättavaikutuksia (SCAR), kuten akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP), kesivää ihotulehdusta, Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja DRESS:a, jotka voivat olla kuolemaan johtavia. Vaikka vakavia ihoreaktioita voi ilmetä ilman sairastumista ennakoivia varomerkkejä, potilaiden on oltava valppaina ihottuman ja muiden HSS:n/DRESS:n oireiden varalta ja hakeuduttava lääkärin hoitoon välittömästi havaitessaan oireyhtymään viittaavia oireita tai merkkejä. Lääkärin on neuvottava potilasta keskeyttämään hoito, jos ilmaantuu ihottumaa. Jos ihottuma on lievempää (tuhka- tai tulirokonkaltaista), hoitoa voidaan jatkaa sen jälkeen, kun ihottuma on hävinnyt kokonaan. Jos ihottuma uusiutuu, kun lääkkeen käyttö on aloitettu uudelleen, fosfenytoiinin tai fenytoiinin käyttö on vasta-aiheista.

Fenytoiiniin liittyvien vakavien ihoreaktioiden ja muiden yliherkkyysoireiden riski voi olla suurempi mustaihoisilla potilailla.

Kiinalaista syntyperää olevilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu voimakas yhteys Stevens-Johnsonin oireyhtymän/toksisen epidermaalisen nekrolyysin riskin ja HLA-B-geenin perityn muunnoksen (HLA-B*1502-alleelin) esiintymisen välillä potilailla, jotka käyttävät karbamatsepiinia. Vähäinen näyttö viittaa siihen, että HLA-B*1502-alleeli voi olla riskitekijä Stevens-Johnsonin oireyhtymän/toksisen epidermaalisen nekrolyysin kehittymiselle aasialaista syntyperää oleville potilaille, jotka käyttävät näihin haittavaikutuksiin liitettyjä lääkkeitä, myös fenytoiinia. Tapaus-verrokkiasetelmalla tehdyissä genomilajuisissa yhteystutkimuksissa taiwanilaisilla, japanilaisilla, malesialaisilla ja thaimaalaisilla potilailla on tunnistettu vakavien ihon haittavaikutusten lisääntynyt riski, jos potilas on heikentyneeseen toimintaan liittyvän CYP2C9*3:n variantin kantaja.

Kirjallisuudessa esitetyt raportit viittaavat siihen, että fenytoiinin antoon yhdessä kallon säteilytyksen ja kortikosteroidien asteittaisen vähentämisen kanssa voi liittyä erythema multiforme ja/tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja/tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

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

CYP2C9-metabolia

Fenytoiini metaboloituu CYP450 CYP2C9 -entsyymin välityksellä. Potilailla, jotka ovat heikentyneeseen toimintaan liittyvien CYP2C9*2:n tai CYP2C9*3:n varianttien kantajia (kohtalaisia tai heikkoja CYP2C9:n substraattien metaboloijia), saattaa olla suurentuneiden plasman fenytoiinipitoisuuksien ja siitä aiheutuvan toksisuuden riski. Jos potilaan tiedetään olevan heikentyneeseen toimintaan liittyvien CYP2C9*2:n tai *3:n alleelien kantaja, kliinistä vastetta kehoitetaan seuraamaan ja plasman fenytoiinipitoisuuden seuranta voi olla tarpeen.

Angioedeema

Angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu fenytoiinilla ja fosfenytoiinilla. Fosfenytoinihoito tulee keskeyttää välittömästi, jos angioedeeman oireita, kuten kasvojen, suun ympäröivän tai ylempien hengitysteiden turvotusta, ilmenee.

Maksavaurio

Fenytoiinin biotransformaatio tapahtuu pääosin maksassa.

Fenytoiinin käytön yhteydessä on raportoitu toksista hepatiittia ja maksavauriota, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan.

Fenytoiinin käytön yhteydessä on raportoitu akuuttia maksatoksisuutta, mukaan lukien harvinaisia tapauksia akuutista maksan vajaatoiminnasta. Nämä tapahtumat ilmenevät tavallisesti ensimmäisten 2 kuukauden aikana hoidon aloittamisesta ja ne voivat liittyä HSS:ään/DRESS:iin. Heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä, iäkkäillä tai vakavasti sairailta potilailla voi ilmetä toksisuuden merkkejä varhaisemmassa vaiheessa.

Akuutin fenytoiinin aiheuttaman maksatoksisuuden taudinkulku vaihtelee nopeasta toipumisesta kuolemantapauksiin. Jos potilaalla ilmenee akuuttia maksatoksisuutta, fosfenytoinin anto on välittömästi keskeytettävä eikä sitä saa antaa uudelleen.

Fenytoiiniin liittyvän maksatoksisuuden ja muiden yliherkkyysoireiden riski voi olla suurempi mustaihoisilla potilailla.

Hematopoieettinen järjestelmä

Hematopoieettisen järjestelmään liittyviä komplikaatioita, joskus kuolemaan johtavia, on raportoitu satunnaisesti fenytoiinin antoon liittyen. Näihin ovat lukeutuneet trombosytopenia, leukopenia, granulositytopenia, agranulosytoosi ja pansytopenia, joihin on voinut liittyä luuydinlama (ks. kohta 4.8).

Fenytoiinin antoon on liitetty (paikallinen tai yleistynyt) lymfadenopatia, mukaan lukien hyvänlaatuinen imusolmukkeiden hyperplasia, pseudolymfooma, lymfooma ja Hodgkinin tauti, vaikka syy-seuraussuhdetta ei olekaan vahvistettu. Tämän vuoksi on tärkeää poissulkea muuntyyppiset imusolmukesairaudet ennen Pro-Epanutin-hoidon keskeyttämistä. Imusolmukeoireita voi esiintyä yksinään tai yhdessä edellä kuvattujen HSS:ää/DRESS:iä muistuttavien merkkien ja oireiden kanssa. Pitkäaikaisseuranta on tarpeen kaikissa lymfadenopatiatapauksissa, ja kohtauskontrolliin on pyrittävä kaikin keinoin jollakin vaihtoehtoisella epilepsialääkkeellä.

Akuutti toksisuus

Jos fenytoiinin pitoisuudet plasmassa ylittävät jatkuvasti optimaalisen vaihteluvälin ja/tai fenytoiinia käytetään pitkäaikaisesti, potilaalla voi ilmetä sekavuustiloja, joista käytetään nimitystä 'delirium', 'psykoosi' tai 'enkefalopatia', tai joissakin harvinaisissa tapauksissa palautumaton pikkuaivojen toimintahäiriö ja/tai pikkuaivoatrofia. Plasman fenytoiinipitoisuus on määritettävä heti, jos merkkejä akuutista toksisuudesta ilmenee (ks. kohta 4.2). Jos plasman fenytoiinipitoisuudet ovat liian suuret, Pro-Epanutin-annosta on pienennettävä. Jos oireet jatkuvat, Pro-Epanutinin anto on keskeytettävä.

Munuais- tai maksasairaus

Varovaisuutta on noudatettava Pro-Epanutinin käytössä, jos potilaalla on munuais- ja/tai maksasairaus tai hypoalbuminemia.

Koska sitoutumattoman fenytoiinin fraktio on suurentunut potilailla, joilla on munuais- ja/tai maksasairaus tai hypoalbuminemia, plasman kokonaisfenytoiinipitoisuuden tulkinnessa pitää olla varovainen, sillä se ei välttämättä kuvasta farmakologisesti aktiivista sitoutumatonta pitoisuutta. Jos potilaalla on hyperbilirubinemia, fenytoiinin sitoutumaton pitoisuus saattaa olla suurentunut. Tällä potilasryhmällä sitoutumattoman fenytoiinin pitoisuudet ovat tarkoituksenmukaisemmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Annosta on ehkä muutettava, jos potilaan munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt tai jos potilas on iäkäs tai vakavasti sairas (ks. kohta 4.2). Näillä potilailla voi ilmetä jo varhain merkkejä fenytoiinitoksisuudesta tai haittavaikutusten vaikeutumisesta johtuen Pro-Epanutinin ja fenytoiinin farmakokineettisistä muutoksista.

Pro-Epanutinin aiheuttama fosfaattikuorma on 0,0037 mmol fosfaattia/mg fosfenytoiinidiatrimumia. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Pro-Epanutinia potilaalle, jolla on fosfaattirajoitus, esimerkiksi vaikean munuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Aistihäiriöt

Aistihäiriöitä esiintyy 13 %:lla Pro-Epanutinia saavista potilaista. Pro-Epanutinin laskimoinfuusion aikana tai pian sen jälkeen voi esiintyä ohimenevää kutinaa, polttelua ja lämmöntunnetta tai pistelyä nivusalueella. Tuntemukset eivät ole yhdenmukaisia allergisen reaktion aiheuttamien merkkien kanssa, ja ne voidaan välttää tai minimoida hidastamalla infuusionopeutta tai keskeyttämällä infuusio tilapäisesti.

Diabetes

Fenytoiini voi nostaa diabeetikon verensokeritasoa.

Alkoholin käyttö

Hetkellinen alkoholin käyttö voi suurentaa plasman fenytoiinipitoisuutta, kun taas krooninen alkoholin käyttö voi pienentää plasman fenytoiinipitoisuutta.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Pro-Epanutinin käyttö raskauden aikana voi vahingoittaa sikiötä. Ennen syntymää tapahtuva altistus

fenytoiinille voi suurentaa synnynnäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.6).

Natriumisältö

Natriumin kokonaismäärää laskettaessa tulee ottaa huomioon fosfenytoiininatrium-injektion mahdollinen laimentaminen natriumkloridiliuoksella (ks. kohta 6.6).

Fosfenytoiininatrium-injektio 75 mg/ml sisältää 8,5 mg natriumia per millilitra.

Pro-Epanutin-valmistetta on saatavana 10 ml:n ja 2 ml:n injektiopulloissa.

Jokainen 10 ml:n injektiopullo sisältää 85 mg natriumia, joka vastaa 4,25 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Jokainen 2 ml:n injektiopullo sisältää 17 mg natriumia, joka vastaa 0,85 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pro-Epanutinin antoon mahdollisesti liittyvät lääkeyhteisvaikutukset ovat odotettavasti samat kuin lääkkeillä, joilla on tunnetusti yhteisvaikutuksia fenytoiinin kanssa. Fenytoiinin metabolia on kyllästytävä, ja muut samaa metaboliareittiä käyttävät lääkkeet voivat muuttaa plasman fenytoiinipitoisuutta. Monet lääkkeet voivat suurentaa tai pienentää plasman fenytoiinipitoisuutta. Samoin fenytoiini voi vaikuttaa monien muiden lääkkeiden metaboliaan, koska se on entsyymejä voimakkaasti indusoiva lääkeaine. Plasman fenytoiinipitoisuuden määrittäminen on erityisen hyödyllistä epäiltäessä lääkeyhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.2).

Minkään lääkkeen ei tiedetä vaikuttavan fosfenytoiinin muuntumiseen fenytoiiniksi.

Fenytoiini sitoutuu laajalti plasman proteiineihin ja on altis kilpailevalle syrjäytymiselle. Albumiiniin voimakkaasti sitoutuvat lääkkeet voivat suurentaa myös fosfenytoiinin sitoutumatonta fraktiota ja siten nopeuttaa fosfenytoiinin muuntumista fenytoiiniksi.

Fenytoiini metaboloituu maksan sytokromi P450 CYP2C9 ja CYP2C19 -entsyymien välityksellä. Fenytoiinimetabolian esto voi suurentaa plasman fenytoiinipitoisuutta merkittävästi ja lisätä fenytoiinitoksisuuden vaaraa. Fenytoiini indusoi voimakkaasti myös maksan lääkeainemetaboliaan osallistuvia entsyymejä ja voi pienentää näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia.

Seuraavat lääkeyhteisvaikutukset ovat yleisimmin fenytoiinin kanssa ilmenevät lääkeyhteisvaikutukset:

Luetelo lääkeaineista, jotka voivat lisätä seerumin fenytoiinipitoisuutta, sekä todennäköinen mekanismi:

Lääkeaine ^a	Mekanismi
Antineoplastiset aineet (fluorourasiili) Atsoli-sienilääkkeet (ketokonatsoli, itrakontsoli, flukonatsoli, mikonatsoli) Kapesitabiini Fluvastatiini Glibenklamidi Sulfafenatsoli	CYP2C9 esto

Felbamaatti Okskarbatsepiini Topiramaatti	CYP2C19 esto
Atsaproatsoni Fluvoksamiini Nifedipiini Sertraliini Tiklopidiini Tolbutamidi Vorikonatsoli	CYP2C9/2C19 esto
Hetkellinen alkoholinkäyttö Amiodaroni Amfoterisiini B Kloramfenikoli Diltiatseemi (suuret annokset) Disulfraami Fluoksetiini H2-salpaajat (simetidiini) Halotaani Isoniatsidi Metyylifenidaatti Estrogeenit Omepratsoli Fentiatsiinit Fenyylibutatsoni Salisylaattit Natriumvalproaatti Suksinimidit (etosuksimidi) Sulfonamidit (sulfadiatsiini, sulfametitsoli, sulfametoksatsoli-trimetopriimi) Takrolimuusi Tratsodoni Viloksatsiini	Tuntematon
^a Lista ei ole kaikenkattava. Katso yhteisvaikutukset ko. lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta.	

Luetelo lääkeaineista, jotka voivat pienentää plasman fenytöiinipitoisuutta, sekä todennäköinen mekanismi:

Lääkeaine ^a	Mekanismi
Rifampisiini	CYP 2C9/2C19 induktio
Antineoplastiset aineet (bleomysiini, karboplatiini, sispaltiini, doksorubisiini, metotreksaatti) Krooninen alkoholin käyttö Diatsoksidi Foolihappo Fosamprenaviiri Nelfinaviiri ^b Teofylliini Vigabatriini Ritonaviiri Mäkikuisma	Tuntematon

<p>^a Lista ei ole kaikenkattava. Katso yhteisvaikutukset ko. lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta.</p> <p>^b Nelfinaviiritablettien (1250 mg kahdesti päivässä) samanaikainen anto fenytoiinikapselien (300 mg kerran päivässä) kanssa ei muuttanut nelfinaviirin pitoisuutta plasmassa. Sen sijaan nelfinaviirin samanaikainen anto vähensi kuitenkin fenytoiinin AUC-arvoa 29 % ja vapaan fenytoiinin AUC-arvoa 28 %. Fenytoiinin pitoisuutta plasmassa pitää seurata samanaikaisen nelfinaviirihoidon aikana.</p>	
--	--

Luetelo lääkaineista, jotka voivat suurentaa tai pienentää fenytoiinipitoisuutta, sekä todennäköinen mekanismi:

Lääkeaine ^a	Mekanismi
Antineoplastiset aineet Karbamatsepiini Klooridiatsepoksidi Siprofloksasiini Diatsepaami Fenobarbitaali Fenotiatsiinit Natriumvalproaatti Valproiinihappo Eräät antasidit	Tuntematon
^a Lista ei ole kaikenkattava. Katso yhteisvaikutukset ko. lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta.	

Luetelo lääkaineista, joiden pitoisuuksia seerumissa ja/tai vaikutuksia fenytoiini voi muuttaa, sekä todennäköinen mekanismi:

Lääkeaine ^a	Mekanismi
Antineoplastiset aineet (esim. teniposidi) Atorvastatiini Karbamatsepiini Siklosporiini Disopyramidi Efavirentsi Erytromysiini Fosamprenaviiri Indinaviiri Lopinaviiri/ritonaviiri Metadoni Nelfinaviiri Hermolihasjohtumisen lamaavat aineet (pankuroni, vekuroni) Nikardipiini Nifedipiini Nisoldipiini Pratsikvanteli Ritonaviiri Sakinaviiri Simvastatiini Verapamiili	CYP3A4 induktio

Klooripropamidi Fluvastatiini	CYP 2C9/2C19 induktio
Teofylliini	CYP1A2 induktio
Albendatsoli Bakteerilääkkeet (doksisykliini, rifampisiini, tetrasykliini) Veren hyytymistä estävät lääkkeet (varfariini, apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani, rivaroksabaani) Sienilääkkeet (atsolit, posakonatsoli, vorikonatsoli) Verihiutaleiden aggregaation estäjät (tikagrelori) Sisatrakuuri Kortikosteroidit Sydän- ja verenpainelääkkeet (digoksiini, nimodipiini, kinidiini) Delavirdiini Furosemiidi Glibenklamidi Hormonit (estrogeenit, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet) (ks. kohdat 4.4 ja 4.6) Lakosamidi Lamotrigiini Meksiletiini Fenobarbitaali Psykotrooppiset aineet (paroksetiini, klotsapiini, ketiapiini) Rokuroni Natriumvalproaatti Valproiinihappo D-vitamiini	Tuntematon
Tenofoviiri/lafenamidi Afatinibi	P-glykoproteiinin induktio
^a Lista ei ole kaikenkattava. Katso yhteisvaikutukset ko. lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta.	

Vaikka kyseessä ei ole todellinen farmakokineettinen yhteisvaikutus, trisykliset masennuslääkkeet ja fentiatsiinit voivat aiheuttaa kohtauksia niille alttiille potilaille, ja Pro-Epanutin-annosta voi joutua muuttamaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Paroksetiinin ja sertraliinin samanaikainen käyttö fenytosiinin kanssa voi alentaa kohtauskynnystä.

Fenytosiini voi suurentaa seerumin glukoosiarvoja, minkä vuoksi insuliiniannosta tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden (glibenklamidi, tolbutamidi) annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Lääke-/laboratoriotestiyhteisvaikutukset

Fenytosiini voi pienentää seerumin T₄-pitoisuutta. Se voi aiheuttaa myös matalat tulokset deksametasoni- tai metyraponikokeissa. Kyseessä voi olla mittausmenetelmän virhe. Fenytosiini voi suurentaa veren glukoosiarvoa tai alkalisen fosfataasin ja gamma-glutamylitranspeptidaasin (GGT) pitoisuuksia seerumissa. Fenytosiini voi vaikuttaa veren kalsium- ja sokeriaineenvaihduntamäärityksiin.

Fenytosiini voi pienentää seerumin folaattipitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin liittyvä yleinen riski

Lääkärin on mahdollisuuksien mukaan kerrottava kaikille epilepsialääkkeillä hoidetuille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja erityisesti raskautta suunnitteleville naisille ja raskaana oleville naisille, sikiölle mahdollisesti koituvista riskeistä, joita sekä kohtaukset että epilepsiahoito aiheuttavat. Epilepsiahoitoa on uudelleenarvioitava säännöllisesti ja erityisesti silloin, kun nainen suunnittelee raskautta. Epilepsiaan hoitoa saavan raskaana olevan naisen epilepsialääkitystä ei pidä lopettaa yhtäkkiä, koska tämä saattaa aiheuttaa kohtausten uudelleen alkamisen, millä voisi olla vakavia seurauksia sekä naiselle että syntymättömälle lapselle. Yleisperiaate on, että raskauden aikaisessa epilepsian hoidossa suositetaan mahdollisuuksien mukaan monoterapiaa, koska useilla epilepsialääkkeillä tapahtuvaan hoitoon voi liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan sen mukaan, mitä epilepsialääkkeitä käytetään.

Fenytoiiniin liittyvä riski

Fenytoiini läpäisee ihmisen istukan. Samansuuruisia fenytoiinipitoisuuksia on raportoitu napanuorassa ja äidin veressä.

Ennen syntymää tapahtuva altistus fenytoiinille voi suurentaa synnynnäisten epämuodostumien ja muiden kehityshäiriöiden riskiä. Ihmisellä raskauden aikaiseen fenytoiinialtistukseen liittyy 2–3 kertaa suurempi vaikeiden epämuodostumien esiintymistiheys kuin yleisväestössä, jossa esiintymistiheys on 2–3 %. Lapsilla, joiden epilepsiaa sairastaneet äidit ovat ottaneet raskauden aikana fenytoiinia, on todettu epämuodostumia, esimerkiksi huuli- ja suulakihalkioita, sydänvikoja, dysmorfisia kasvonpiirteitä, kynsien ja sormien hypoplasiaa ja kasvun poikkeavuutta (myös mikrocefaliaa). Samankaltaista sikiötöksisuutta, kehitystöksisuutta ja teratogeenisuutta on esiintynyt sellaisilla rotan poikasilla, joiden emot saivat fosfenytoiinia tiineysaikana, kuin mitä on raportoitu fenytoiinilla (ks. kohta 5.3). Hermoston kehityshäiriöitä on raportoitu lapsilla, joiden epilepsiaa sairastaneet äidit ottivat fenytoiinia yksinään tai muiden epilepsialääkkeiden kanssa raskauden aikana. Hermoston kehityshäiriön riskiin liittyvät tutkimukset lapsista, jotka olivat altistuneet fenytoiinille sikiöaikanaan, ovat tuloksiltaan ristiriitaisia, eikä riskiä voida poissulkea. Lapsilla, joiden äiti on saanut fenytoiinia raskauden aikana, on useissa tapauksissa ilmoitettu maligniteetteja (mm. neuroblastoomaa). Niin epilepsialääkkeiden kuin muidenkin tekijöiden vaikutus riskin lisääntymiseen on kuitenkin epäselvä.

Pro-Epanutinia ei pidä käyttää naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, raskautta suunnitteleville naisille eikä raskaana oleville naisille, paitsi kliiniseen tarpeeseen. Naiselle on mahdollisuuksien mukaan kerrottava riskeistä, joita fosfenytoiinin ottaminen raskauden aikana aiheuttaa.

Kohtaustiheys voi lisääntyä raskauden aikana fenytoiinin farmakokinetiikan muuttumisen vuoksi. Säännölliset plasman fenytoiinipitoisuuden määritykset voivat olla tarpeen raskaudenaikaisessa hoidossa, jotta annostusta osataan muuttaa asianmukaisesti (ks. kohta 4.2). Synnytyksen jälkeen on todennäköisesti kuitenkin palattava alkuperäiseen annostukseen.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Pro-Epanutinia ei pidä käyttää naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos muut epilepsialääkkeet eivät tehoa tai potilas ei siedä niitä. Naiselle on mahdollisuuksien mukaan kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvan vaurion riskistä ja raskauden suunnittelun tarkeydestä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava raskaustestiä ennen Pro-Epanutin-hoidon aloittamista.

Pro-Epanutin saattaa viedä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon, ja siksi naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava muiden tehokkaiden raskaudenehkäisymenetelmien käytössä (ks. kohta 4.5).

Raskautta suunnittelevat naiset ja raskaana olevat naiset

Raskautta suunnittelevan naisen lääkitys on mahdollisuuksien mukaan kaikin keinoin pyrittävä vaihtamaan johonkin sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitymistä. Pro-Epanutin-hoitoa ei saa keskeyttää ennen hoidon uudelleenarviointia. Potilaille on mahdollisuuksien mukaan kerrottava sikiölle mahdollisesti koituvasta vaarasta. Jos Pro-Epanutin-hoitoa raskauden aikana jatketaan riskien ja hyötyjen huolellisen arvioinnin perusteella, on suositeltavaa käyttää pienintä tehokasta annosta ja aloittaa erityinen sikiöaikainen seuranta edellä kuvailtujen epämuodostumien mahdollisen ilmenemisen varalta.

Vastasyntyneet

Verenvuoto-oireyhtymää on raportoitu vastasyntyneillä, joiden epilepsiaa sairastaneet äidit ovat saaneet fenytoiinia. K-vitamiinin on osoitettu estävän tai korjaavan tämän häiriön, ja sitä on suositeltu annettavaksi äidille viimeisen raskauskuukauden aikana ja vastasyntyneelle syntymän jälkeen.

Syntymänjälkeinen seuranta / lapset

Jos sikiö altistuu fenytoiinille raskauden aikana, lasta on seurattava tarkoin hermoston kehityshäiriöiden varalta, jotta erikoissairaanhoidoa voidaan tarvittaessa tarjota mahdollisimman pian.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Pro-Epanutin ihmisen rintamaitoon. Suun kautta annettu fenytoiini näyttäisi erittyvän vähäisessä määrin ihmisen rintamaitoon. Siksi imettämistä ei suositella Pro-Epanutinin annon yhteydessä.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa fosfenytoiinilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen, mutta se heikensi naarasrottien hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Varovaisuutta on noudatettava tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä (kuten autolla ajaminen ja koneiden käyttö), koska fosfenytoinihoito saattaa aiheuttaa haitallisia keskushermostovaikutuksia, kuten heitehuimausta ja tokkuraisuutta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittatapahtumia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa Pro-Epanutinia saaneilla aikuisilla. Luettelossa on myös haittavaikutukset, joita on ilmoitettu spontaanin haittavaikutusilmoitusjärjestelmän kautta sekä akuutin että pitkäkestoisen fenytoiinin käytön jälkeen.

Fosfenytoinin tai fenytoiinin laskimonsisäisen käytön aiheuttamia tärkeitä kliinisiä haittatapahtumia ovat verenkiertokollapsi ja/tai keskushermoston toiminnan lamaantuminen. Kummankin lääkkeen nopea anto laskimoon voi aiheuttaa hypotensiota.

Kliinisissä tutkimuksissa fosfenytoinin käytön yhteydessä yleisimmin havaitut kliiniset haittatapahtumat olivat silmävärve, heitehuimaus, kutina, tuntoharhat, päänsärky, uneliaisuus ja ataksia. Kahta poikkeusta lukuun ottamatta nämä tapahtumat liittyivät yleensä fenytoiinin laskimonsisäiseen antoon. Tuntoharhoja ja kutinaa todettiin kuitenkin paljon useammin fosfenytoinin annon jälkeen ja useammin fosfenytoinin laskimonsisäisen kuin lihaksensisäisen annon jälkeen.

Nämä tapahtumat olivat annokseen ja antonopeuteen liittyviä.

Seuraavassa taulukossa kaikki haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän kuin lumelääkkeellä ja useammalla kuin yhdellä potilaalla, on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin (hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ja tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitetut muut reaktiot on merkitty yleisyysluokaltaan tuntemattomiksi.

Veri ja imukudos

Tuntematon leukopenia; granulositypenia; agranulosityoosi; pansytopenia, johon joko liittyy tai ei liity luuydinsuppressio; trombosytopenia; aplastinen anemia; lymfadenopatia. Jotkut näistä tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Immuunijärjestelmä

Tuntematon anafylaktinen/anafylaksiaa muistuttava reaktio, yliherkkyysoireyhtymä; periarteritis nodosa; immunoglobuliinipoikkeavuudet; angioedeema (ks. kohta 4.4)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Tuntematon hyperglykemia; häiriö ruokahalussa

Psyykkiset häiriöt

Yleiset euforinen mieliala
Melko harvinaiset hermostuneisuus; sekavuustila; epänormaalit ajatukset

Hermosto

Hyvin yleiset silmävärve; heitehuimaus
Yleiset tuntoharhat; ataksia; uneliaisuus; päänsärky; vapina; koordinaatiohäiriöt; makuaistin häiriö; stupor; dysartria
Melko harvinaiset hypestesia; refleksien voimistuminen; refleksien heikkous
Tuntematon ekstrapyramidaalinen häiriö; dyskinesia, mukaan lukien korea; dystonia ja asterixis, jotka ovat samantyyppisiä kuin fentiatsiinien ja muiden neuroleptien aiheuttamat; tokkuraisuus; nykivät liikkeet; unettomuus; tooniset kohtaukset. Pitkäaikaista fenytoiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vallitsevasti sensorista perifeeristä polyneuropatiaa. Keskushermoston haittatahtumia ja aistihäiriöitä ilmeni enemmän ja ne olivat vaikeampia suuremmilla annoksilla ja antonopeuksilla.

Silmät

Yleiset hämärtyne näkö, näön heikkeneminen
Melko harvinaiset kaksoiskuvat

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset korvien soiminen; kiertoahuimaus
Melko harvinaiset huonokuuloisuus

Sydän

Melko harvinaiset sydänpysähdys
Tuntematon vaikeat kardiotoksiset reaktiot, joihin liittyy sydämen eteisten ja kammioiden johtumisen vaimentuminen (mukaan lukien bradykardia ja kaikenasteiset sydänkatkokset); kammiovärinä ja verenkiertosokki (ks. kohta 4.4)

Verisuonisto

Yleiset vasodilataatio, hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Tuntematon keuhkotulehdus; hengitystoiminnan muutokset, mukaan lukien hengityspysähdys. Jotkut näistä reaktioista ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuselimistö

Yleiset pahoinvointi; suun kuivuminen, oksentelu
Melko harvinaiset heikentynyt tuntoaisti kielessä
Tuntematon ienten liikakasvu; ummetus

Maksa ja sappi

Tuntematon toksinen maksatulehdus; maksasoluvaurio

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleiset kutina
Yleiset mustelma
Melko harvinaiset ihottuma. Muut vakavammat ja harvinaisemmat ihottumat kuten rakkulainen, hilseilevä tai purppurainen ihottuma, punahukka, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4)
Tuntematon hirsutismi; hypertrikoosi; kasvonpiirteiden karkeistuminen; huulten suureneminen; Peyronien tauti; Dupuytrenin kontraktuura; akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) ja yliherkkyysoireyhtymät, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) (ks. kohta 4.4) ja urtikaria.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset lihasheikkous; lihasten nyintä, lihaskouristukset
Tuntematon systeminen lupus erythematosus; polyartriitti ja ”Purple Glove”-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon interstitiaalinen nefriitti

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset reaktio pistokohdassa; kipu pistokohdassa; voimattomuus; vilunväristykset
Tuntematon lämmöntunne ja pistely nivusalueella

Pitkään fenytoiinia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismeja, jolla fenytoiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

Pediatriiset potilaat

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa fosfenytoiinia annettiin laskimoon pediatriisille epilepsiapotilaille tai neurokirurgisille potilaille, haittavaikutusten tyypit ja kokonaisilmaantuvuus olivat samankaltaiset fosfenytoinihoitoa saaneilla lapsilla ja aikuisilla. Pediatriisilla tutkittavilla (vastasyntyneistä 16-vuotiaisiin) tehdyssä avoimessa fosfenytoinin turvallisuutta, siedettävyyttä ja farmakokinetiikkaa selvittäneessä tutkimuksessa (982-028) fosfenytoiinia sai laskimoon 96 tutkittavaa, ja seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli yli 5 %: oksentelu (20,8 %), silmävärve (17,7 %), ataksia (10,4 %), kuume (8,3 %), hermostuneisuus (7,3 %), kutina (6,3 %), uneliaisuus (6,3 %), hypotensio (5,2 %), ihottuma (5,2 %).

Pro-Epanutinilla hoidetuilla potilailla ei havaittu mitään tyypillisiä laboratorioarvojen muutoksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pro-Epanutinin yliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu pahoinvointia, oksentelua, letargiaa, takykardiaa, bradykardiaa, asystoliaa, sydämenpysähdyksiä, hypotensiota, pyörtymisiä, hypokalsemiaa, metabolista asidoosia ja kuolemantapauksia.

Pro-Epanutinin toksisuuden ensioireet ovat samat kuin fenytoiiniin aiheuttamassa akuutissa toksisuudessa: silmävärve, ataksia ja dysartria. Palautumatonta pikkuaivojen toimintahäiriötä ja pikkuaivoatrofiaa on raportoitu fenytoiinin käytön yhteydessä. Muita merkkejä ovat vapina, hyperrefleksia, letargia, puheen puuroutuminen, pahoinvointi, oksentelu, kooma ja hypotensio. Kuolemaan johtavan hengityksen ja verenkierron lamaan riski on olemassa. Toksisuutta aiheuttava plasman fenytoiinipitoisuus, vaihtelee huomattavasti yksilöittäin. Lateraalinen silmävärve ilmenee yleensä, kun fenytoiinin pitoisuus plasmassa on 20 mg/l, ataksia pitoisuudella 30 mg/l ja dysartria ja letargia silloin, kun pitoisuus plasmassa on yli 40 mg/l. Kuitenkin jopa 50 mg/l:n fenytoiinipitoisuuksia on ilmoitettu ilman näyttöä toksisuudesta. Jopa 25-kertaisen fenytoiinihoitoannoksen ottamisen jälkeen fenytoiinipitoisuus plasmassa on ollut yli 100 mg/l, ja paraneminen on ollut täydellistä.

Spesifistä hoitoa ei ole, koska Pro-Epanutinille tai fenytoiiniin yliannostukselle ei ole tunnettua vastalääkettä. Hengitys- ja verenkiertotoiminnan riittävyttä on seurattava tarkoin ja ryhdyttävä asianmukaisiin peruselintoimintoihin tukeviin hoitotoimiin. Hemodialyysiä voidaan harkita, koska fenytoiini ei sitoudu plasman proteiineihin täydellisesti. Lasten vaikeissa myrkytystapauksissa on tehty täydellinen verenvaihto. Akuutissa yliannostuksessa on otettava huomioon muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, myös alkoholin, käytön mahdollisuus.

Fosfenytoinin metaboliitit formaatti ja fosfaatti voivat myötävaikuttaa toksisuuden ilmenemiseen yliannostuksessa. Formaattitoksisuuden merkit ovat samankaltaiset kuin metanolitoksisuudessa ja liittyvät vaikeaan anionivajeeseen metabolisessa asidoosissa. Suuret fosfaattimäärät voivat nopeasti annettuina aiheuttaa hypokalsemiaa, johon liittyy tuntoharjoja, lihasspasmeja ja kouristuskohtauksia. Ionisoituneen vapaan kalsiumin pitoisuus voidaan mitata, ja jos pitoisuus on pieni, edetä hoidossa sen mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet. ATC-koodi: N03AB05

Pro-Epanutin on fenytoiinin aihiolääke, jonka antikonvulsiviset vaikutukset tuottaa siis fenytoiini.

Fosfenytoiininatriumin farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset ovat samat kuin fenytoiinilla.

Fenytoiinin antikonvulsivisten vaikutusten katsotaan perustuvan sen seuraaviin soluvaikutuksiin: neuronien jänniteohjattujen natriumkanavien modulaatio, kalsiumin siirtymisen esto neuronien solukalvon läpi, neuronien jänniteohjattujen kalsiumkanavien modulaatio ja natrium-kalium-ATPaasi-aktiivisuuden voimistaminen neuroneissa ja gliasoluissa. Ensisijainen antikonvulsivinen mekanismi saattaa olla natriumkanavien modulaatio, koska tämä ominaisuus on fenytoiinin lisäksi useilla muillakin antikonvulsiveilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Fosfenytoiini on fenytoiinin aihiolääke. Yhdestä moolista fosfenytoiinia metaboloituu nopeasti yksi mooli fenytoiinia.

Fosfenytoiinin farmakokineetiikka

Imeytyminen / biologinen hyötyosuus:

Kun Pro-Epanutin infusoidaan laskimoon, fosfenytoiinin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan infuusion lopussa. Kun Pro-Epanutin injisoidaan lihakseen, fosfenytoiinin biologinen hyötyosuus on täydellinen. Huippupitoisuudet saavutetaan noin 30 minuutin kuluttua annoksesta. Plasman fosfenytoiinipitoisuudet lihakseen annon jälkeen ovat pienemmät kuin laskimoon annon jälkeen mutta pysyvät koholla pitempään, koska fosfenytoiinin imeytyminen pistokohdasta kestää pitempään.

Jakautuminen:

Fosfenytoiini sitoutuu laajasti (95–99 %) ihmisen plasman proteiineihin, ensisijaisesti albumiiniin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on kyllästävää, siten että sitoutumattoman fraktion osuus suurenee fosfenytoiinin kokonaispitoisuuden suurentuessa. Fosfenytoiini syrjäyttää fenytoiinin proteiiniin sitoutumiskohdista. Fosfenytoiinin jakautumistilavuus suurenee fosfenytoiininatriumin annoksen ja antonopeuden myötä ja on 4,3–10,8 l.

Metabolia ja erittyminen:

Fosfenytoiinin hydrolysoituminen fenytoiiniksi tuottaa kaksi metaboliittia, fosfaatin ja formaldehydin. Formaldehydi muuntuu edelleen formaatiksi, joka puolestaan metaboloituu folaatista riippuvasen mekanismin kautta. Vaikka fosfaatilla ja formaldehydillä (formaatilla) on mahdollisesti tärkeitä biologisia vaikutuksia, ne ilmenevät tyypillisesti pitoisuuksilla, jotka ovat huomattavasti suuremmat kuin jos Pro-Epanutin annetaan annossuositusten mukaisesti.

Fosfenytoiinista fenytoiiniksi muuntumisen puoliintumisaika on noin 15 minuuttia. Fosfenytoiinin muuntumismekanismia ei ole selvitetty, mutta fosfataasit ovat siinä luultavasti tärkeitä. Yksi millimooli fosfenytoiinia metaboloituu yhdeksi millimooliksi fenytoiinia, fosfaattia ja formaattia.

Fosfenytoiini ei erity virtsaan.

Fenytoiinin farmakokineetiikka (Pro-Epanutinin annon jälkeen)

Fenytoiinin farmakokineetiikka Pro-Epanutinin laskimoon annon jälkeen on monimutkainen, ja hätätilanteessa (esim. status epilepticus) käytettynä voi fenytoiinin hyötyosuudessa olla kriittisiä eroja. Siksi tutkimuksissa onkin empiirisesti määritetty Pro-Epanutinin infuusionopeus, jolla saavutetaan suuruusluokaltaan samankaltainen fenytoiinin systeeminen hyötyosuus kuin infusoimalla fenytoiininatriumia 50 mg/min. Lihakseen annettu Pro-Epanutin imeytyy täydellisesti ja muuntuu fenytoiiniksi, joten näin saavutettavat systeemiset fenytoiinipitoisuudet ovat riittävän samanlaiset kuin suun kautta annetulla fenytoiinilla, jotta näitä antotapoja voidaan periaatteessa käyttää toistensa sijasta ja kyllästysannos lihakseen voidaan antaa luotettavasti.

Seuraavassa taulukossa on esitetty fosfentyoiiniin ja fentyoiiniin farmakokineettiset parametrit Pro-Epanutinin laskimon- ja lihaksensisäisen annon jälkeen.

Farmakokineettisten parametrien keskiarvot Pro-Epanutinin antoreitin mukaan

Reitti	Annos (mg FE)	Annos (mg FE/kg)	Infuusio-nopeus (mg FE /min)	Fosfentyoiini			Kokonais-fentyoiini		Vapaa (sitoutumaton) fentyoiini	
				C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	t _{1/2} (min)	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)
i.m.	855	12,4	--	18,5	0,61	41,2	14,3	3,23	2,02	4,16
i.v.	1 200	15,6	100	139	0,19	18,9	26,9	1,18	2,78	0,52
i.v.	1 200	15,6	150	156	0,13	20,5	28,2	0,98	3,18	0,58
Annos =			Fosfentyoiiniannos (fentyoiininatriumekvivalenttia [mg FE] tai fentyoiininatriumekvivalenttia/kg [mg FE/kg]).							
Infuusio-nopeus =			Fosfentyoiini-infuusio-nopeus (mg fentyoiininatriumekvivalenttia/min [mg FE/min]).							
C _{max} =			Enimmäispitoisuus plasmassa (µg/ml)							
T _{max} =			C _{max} -arvon saavuttamiseen kuluva aika (h)							
t _{1/2} =			Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika (min).							

Imeytyminen / biologinen hyötyosuus:

Sekä laskimoon että lihakseen annettu fosfentyoiininatrium muuntuu fentyoiiniksi nopeasti ja täydellisesti. Siksi fentyoiiniin biologinen hyötyosuus Pro-Epanutinin annon jälkeen on sama kuin fentyoiiniin parenteraalisen annon jälkeen.

Jakautuminen:

Fentyoiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, ensisijaisesti albumiiniin, joskin vähäisemmässä määrin kuin fosfentyoiini. Jos fosfentyoiinia ei ole, noin 12 % plasman kokonaisfentyoiinista on sitoutumatonta kliinisesti merkittäväällä pitoisuusalueella. Fosfentyoiini kuitenkin syrjäyttää fentyoiiniin plasmassa proteiinien sitoutumiskohdista. Tämä suurentaa sitoutumattoman fentyoiiniin fraktiota (jopa 30 % sitoutumattomana) sinä aikana, joka kuluu fosfentyoiiniin muuntumiseen fentyoiiniksi (noin 0,5–1 h infuusion jälkeen).

Fentyoiiniin jakautumistilavuus on 24,9–36,8 l.

Metabolia ja erittyminen:

Pro-Epanutinista peräisin oleva fentyoiini metaboloituu pääosin maksassa ja erittyy virtsaan ensisijaisesti 5-(p-hydroksifenyyl)-5-fenyylidantoinina ja sen glukuronidina; vähäinen määrä muuttumatonta fentyoiinia (1-5 % Pro-Epanutin-annoksesta) erittyy virtsaan. Fentyoiiniin maksametabolia on kyllästävää; kun Pro-Epanutinia injisoidaan kerta-annoksena 400–1200 mg FE laskimoon, kokonaisfentyoiiniin ja sitoutumattoman fentyoiiniin AUC-arvojen suureneminen ei ole suhteessa annokseen. Edellä mainituilla Pro-Epanutin-annoksilla saavutettavat kokonaisfentyoiiniin puoliintumisaikojen keskiarvot (12,0–28,9 h) ovat samaa luokkaa kuin ekvivalenteilla parenteraalisilla fentyoiiniannoksilla. Puoliintumisaika pitenee tyypillisesti plasman fentyoiinipitoisuuden suurentuessa.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuais- tai maksasairaus:

Fosfentyoiini muuntuu fentyoiiniksi nopeammin potilailla, joilla on munuais- tai maksasairaus, kuin muilla

potilailla, koska tällaisissa sairauksissa sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisempää hypoalbuminemian vuoksi. Muuntumisaste fenytoiiniksi ei muutu. Sitoutumattoman fenytoiinin fraktio on suurentunut potilailla, joilla on munuais- ja/tai maksasairaus tai hypoalbuminemia. Jos potilaalla on hyperbilirubinemia, fenytoiinin sitoutumaton pitoisuus saattaa suurentua. Fenytoiinin metabolia saattaa olla vähäisempää potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt, minkä seurauksena plasman fenytoiinipitoisuus suurenee (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat:

Potilaan ikä ei vaikuta fosfenytoiinin farmakokinetiikkaan merkittävästi. Fenytoiinipuhdistuma pienenee yleensä iän myötä (20 % pienempi yli 70-vuotiailla potilailla kuin 20–30-vuotiailla) (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli:

Sukupuoli ei vaikuta merkittävästi fosfenytoiinin eikä fenytoiinin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat:

Rajoitetut tutkimukset (5–10-vuotiailla) Pro-Epanutinia saaneilla lapsilla ovat osoittaneet, että fosfenytoiini- ja fenytoiinipitoisuuksien aika-pitoisuus-kuvaajat ovat lapsilla samankaltaiset kuin vastaavia mg FE/kg -annoksia saavilla aikuispotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fosfenytoiinin systeeminen toksisuus on laadullisesti ja määrällisesti samankaltaista kuin fenytoiinilla vastaavilla altistuksilla.

Fosfenytoiinista ei ole saatavilla karsinogeenisuustutkimuksia. Koska fosfenytoiini on fenytoiinin aihiolääke, fenytoiinin karsinogeenisuustutkimusten tulokset ovat ekstrapoloitavissa. Hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa on osoitettu maksasolukasvainten lisääntymistä terapeuttista aluetta vastaavilla fenytoiinin plasmapitoisuuksilla. Vastaavissa rotilla tehdyissä tutkimuksissa maksasolukasvainten lisääntyminen ei ole ollut johdonmukaista. Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Geneettiset toksisuustutkimukset osoittivat, ettei fosfenytoiini ole mutageeninen bakteeri- eikä nisäkässoluissa *in vitro*. Se on klastogeeninen *in vitro*, mutta ei *in vivo*.

Kun rotille annettiin fosfenytoiinia ennen parittelua sekä parittelun, tiineyden ja imetyksen aikana, jälkeläisillä ilmeni sikiötoksisuutta, kehitystoksisuutta ja teratogeenisuutta. Annettaessa tiineille kaneille fosfenytoiinia jälkeläisillä ei havaittu kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia; sen sijaan annettaessa tiineille kaneille fenytoiinia jälkeläisillä on raportoitu epämuodostumia. Rotilla peri-/postnataalisia vaikutuksia ovat jälkeläisten kasvun hidastuminen ja käyttäytymiseen kohdistuva toksisuus. Fosfenytoiini ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen. Naarailla havaittiin kiimakierron muutoksia, tiineysajan pitenemistä ja parittelun viivästymistä.

Paikallinen ärsytys laskimoon tai lihakseen tai tahattoman perivenöösien annon jälkeen oli vähäisempää fosfenytoiinilla kuin fenytoiinilla ja yleensä verrattavissa vehikkeli-injektoiden aiheuttamaan paikalliseen ärsytykseen. Ei ole tutkittu, aiheuttaako fosfenytoiini valtimonsisäistä ärsytystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Injektionesteisiin käytettävä vesi
- Trometamolipuskuri
- Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Laimentamatonta valmistetta voi säilyttää huoneenlämmössä (8–25 °C) enintään 24 tuntia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Käsittelemättömästä tyypin I kirkaasta lasista valmistetut 5 ml:n (sisältää 2 ml liuosta) ja 10 ml:n (sisältää 10 ml liuosta) injektiopullot, joissa on Fluorotec-päälystetty tulppa, alumiinisinetti ja repäisykansi.

Pakkauskoot:

Kotelot: 5 x 2 ml, 10 x 2 ml tai 25 x 2 ml

Laatikat: 10 x (5 x 2 ml) (yhteensä 50 injektiopulloa)

Kotelot: 5 x 10 ml tai 10 x 10 ml

Laatikat: 5 x (5 x 10 ml) (yhteensä 25 injektiopulloa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pro-Epanutin on laimennettava ennen laskimoinfuusiota 5 % -glukoosi-infuusioliuoksella tai 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuoksella pitoisuuteen 1,5–25 mg FE/ml (ks. kohta 4.2). Laimentamisen jälkeen Pro-Epanutin on käytettävä heti.

Vain kertakäyttöön. Avaamisen jälkeen käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Liuosta, jossa on hiukkasia, ei saa käyttää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13578

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 6.7.1998
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 4.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pro-Epanutin 75 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning/injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fosfenytoinnatrium för injektion är en prodrug avsedd för parenteral administrering. Dess aktiva metabolit är fenytoin. 1,5 mg fosfenytoinnatrium motsvarar 1 mg fenytoinnatrium och betecknas som 1 mg fenytoinnatriumekvivalenter (FE). Mängden och koncentrationen av fosfenytoin uttrycks alltid som mg FE.

1 ml Pro-Epanutin innehåller 75 mg fosfenytoinnatrium (motsvarar 50 mg fenytoinnatrium) (se avsnitt 4.2).

Pro-Epanutin finns i injektionsflaskor om 10 ml och 2 ml.

Varje 10 ml flaska innehåller 500 mg FE.

Varje 2 ml flaska innehåller 100 mg FE.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning/injektionsvätska, lösning.

Pro-Epanutin är en klar, färglös till blekgul steril lösning buffrad med trometamol justerad till pH 8,6 till 9,0 med saltsyra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pro-Epanutin används till vuxna och barn från 5 år:

- för att bryta status epilepticus av tonisk-klonisk (grand mal) typ (se avsnitt 4.2).
- för att förebygga och behandla kramper som inträffar i samband med neurokirurgiska ingrepp och/eller skallskador.
- för att ersätta oralt fenytoin, när oral administrering ej är möjlig och/eller är kontraindicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

OBSERVERA: I all produktinformation om Pro-Epanutin uttrycks mängden och koncentrationen av fosfenytoin alltid som fenytoinnatriumekvivalenter (FE) för att undvika att behöva göra molekylviktsbaserade justeringar då man omvandlar mellan fosfenytoin och fenytoinnatrium. Pro-Epanutin ska alltid förskrivas och administreras som fenytoinnatriumekvivalenter (FE). Det bör dock noteras att det finns viktiga skillnader i

administrering av Pro-Epanutin jämfört med parenteralt administrerat fenytoinnatrium (se avsnitt 4.4).

Fenytoinnatriumekvivalenter (FE):

1,5 mg fosfenytoinnatrium motsvarar 1 mg fenytoinnatrium och betecknas som 1 mg fenytoinnatriumekvivalenter (FE) (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Varje 10 ml-flaska Pro-Epanutin innehåller 500 mg FE.

Varje 2 ml-flaska Pro-Epanutin innehåller 100 mg FE.

Administreringsätt:

Pro-Epanutin kan ges som intravenös (i.v.) infusion eller som intramuskulär (i.m.) injektion. Intramuskulär administrering bör övervägas till vuxna patienter i de fall då akut behov att häva anfall ej föreligger. Om det främsta syftet är snabb tillförsel av fenytoin är intravenös administrering av Pro-Epanutin att föredra eftersom terapeutiska plasmakoncentrationer efter intravenös administrering uppnås snabbare än vid intramuskulär administrering.

Pro-Epanutin ska inte ges intramuskulärt vid akuta tillstånd såsom status epilepticus.

Intramuskulär (i.m.) injektion rekommenderas inte till barn.

Lösning som innehåller partiklar eller är missfärgad ska inte användas.

Pro-Epanutin är avsedd för kortvarig parenteral administrering och har inte utvärderats för perioder överstigande 5 dagar.

Dosering

Intravenös (i.v.) infusion:

Pro-Epanutin ska spädas i glukoslösning 5 % eller natriumkloridlösning 0,9 % före intravenös infusion. Lösningens koncentration bör vara mellan 1,5 mg–25 mg FE/ml.

På grund av risk för blodtrycksfall ska infusionshastigheten i normala fall vara 50–100 mg FE/minut. **Inte ens i akuta situationer får infusionshastigheten överstiga 150 mg FE/minut.** Användning av utrustning för att kontrollera infusionshastigheten rekommenderas.

Se tabell 1-10 för exempel på beräkning av dosering, spädning och infusionstid.

Det är viktigt att övervaka EKG, blodtryck och andning kontinuerligt under hela infusionen, samt under 30 minuter efter avslutad infusion. Detta eftersom maximal plasmakoncentration av fenytoin uppnås ca 30 minuter efter avslutad Pro-Epanutin-infusion.

Utrustning för återupplivning ska finnas tillgänglig (se avsnitt 4.4).

Se tabellerna 1-10 för exempel på beräkningar av dosering, utspädning och infusionstid			
Patientgrupp	Indikation		Doserings tabell
Vuxna	Status epilepticus	Bolusdos	Tabell 1
	Status epilepticus	Underhållsdos	Tabell 2
	Behandling och förebyggande av kramper	Bolusdos	Tabell 3
	Behandling och förebyggande av kramper	Underhållsdos	Tabell 4
	Temporär övergång från oral fenytoinbehandling		Tabell 5
Barn (från	Status epilepticus	Bolusdos	Tabell 6

5 års ålder)	Status epilepticus	Underhållsdos	Tabell 7
	Behandling och förebyggande av kramper	Bolusdos	Tabell 8
	Behandling och förebyggande av kramper	Underhållsdos	Tabell 9
	Temporär övergång från oral fenytoinbehandling		Tabell 10

DOSERING TILL VUXNA

(För dosreducering till äldre eller till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, se guiden i slutet av denna sektion)

Status epilepticus

Intramuskulär (i.m.) administrering av Pro-Epanutin rekommenderas inte för behandling av status epilepticus.

Bolusdos:

För att snabbt bryta anfällen hos patienter med ihållande kramper bör diazepam eller lorazepam ges intravenöst före administrering av Pro-Epanutin.

Bolusdosen av Pro-Epanutin är en engångsdos om 15 mg FE/kg kroppsvikt givet som intravenös infusion.

Rekommenderad i.v. infusionshastighet vid bolusdos till vuxna:

100-150 mg FE/minut (**infusionshastigheten får inte ens vid akuta situationer överstiga 150 mg FE/minut**). För infusionstider se tabell 1.

Om tillförsel av Pro-Epanutin inte bryter kramperna, ska alternativ antikonvulsiv behandling övervägas.

Tabell 1. visar doseringsinformation för bolusdos till vuxna vid status epilepticus.

TABELL 1. STATUS EPILEPTICUS BOLUSDOS (VUXNA)					
Exempel på intravenösa bolusdoser om 15 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädningsmedel (till 25 mg FE/ml) samt intravenösa infusionsstider (vid den maximala infusionshastigheten 150 mg FE/min) för olika kroppsvikter					
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel (5% glukos eller 0,9% natriumklorid) till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 150 mg FE/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp		
100	1 500	3	30	30	10
95	1 425	3	28,5	28,5	9,5
90	1 350	3	27	27	9
85	1 275	3	25,5	25,5	8,5
80	1 200	3	24	24	8
75	1 125	3	22,5	22,5	7,5
70	1 050	3	21	21	7
65	975	2	19,5	19,5	6,5
60	900	2	18	18	6
55	825	2	16,5	16,5	5,5

50	750	2	15	15	5
45	675	2	13,5	13,5	4,5

†FE – Fenytoinnatriumekvivalenter
Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplet.

Underhållsbehandling:

Rekommenderad initial underhållsdos av Pro-Epanutin är 4–5 mg FE/kg/dygn och kan ges som engångsdos eller uppdelad på två doser, genom intravenös infusion eller intramuskulär injektion. Den initiala sammanlagda dygnsdosen ska inte överstiga 4–5 mg FE/kg/dygn. Efter administrering av bolusdosen inleds normalt underhållsdosering vid nästa bestämda doseringsintervall. Exempel: Om planerad doseringsfrekvens är var 12:e timme ska den första underhållsdosen av Pro-Epanutin administreras 12 timmar efter bolusdosen.

Underhållsdoserna ska anpassas efter patientens svar och dalvärdet för fenytoinkoncentrationen i plasma (se **Kontroll av läkemedelsnivåer**).

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid underhållsbehandling av vuxna):

50–100 mg FE/minut (**får ej överstiga 100 mg FE/minut**). För infusionstider se tabell 2.

Patienten ska övergå till oral underhållsbehandling när detta är möjligt.

Tabell 2. visar doseringsinformation för underhållsbehandling till vuxna vid status epilepticus.

TABELL 2. STATUS EPILEPTICUS UNDERHÅLLSBEHANDLING (VUXNA)

Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädnings* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter

Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 100 mg FE/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5

* Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml.

†FE – Fenytoinnatriumekvivalenter

Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplet.

Behandling och förebyggande av kramper

Bolusdos:

Bolusdosen av Pro-Epanutin är en engångsdos om 10-15 mg FE/kg givet som intravenös infusion eller intramuskulär injektion.

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid bolusdos till vuxna):

50-100 mg FE/minut (får ej överstiga 100 mg FE/minut). För infusionstider se tabell 3.

Tabell 3. visar doseringsinformation för bolusdos till vuxna vid behandling och förebyggande av kramper.

TABELL 3. BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER BOLUSDOS (VUXNA)						
Exempel på intravenösa bolusdoser om 10 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädnings^a (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter.						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel^a (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 100 mg FE/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
100	1 000	2	20	20	647	10
90	900	2	18	18	582	9
80	800	2	16	16	517	8
70	700	2	14	14	453	7
60	600	2	12	12	388	6
50	500	1	10	10	323	5

[†]FE - Fenytoinnatriumkvivalenter
^a Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml. Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplet.

Underhållsbehandling:

Rekommenderad initial underhållsdos av Pro-Epanutin är 4-5 mg FE/kg/dygn och kan ges som engångsdos eller uppdelad på två doser, genom intravenös infusion eller intramuskulär injektion. Den initiala sammanlagda dygnsdosen ska inte överstiga 4-5 mg FE/kg/dygn. Efter administrering av bolusdosen inleds normalt underhållsdosering vid nästa bestämda doseringsintervall. Exempel: Om planerad doseringsfrekvens är var 12:e timme ska den första underhållsdosen av Pro-Epanutin administreras 12 timmar efter bolusdosen.

Underhållsdoserna ska anpassas efter patientens svar och dalvärdet för fenytoinkoncentrationen i plasma (se **Kontroll av läkemedelsnivåer**).

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid underhållsbehandling av vuxna):

50-100 mg FE/minut (får ej överstiga 100 mg FE/minut). För infusionstider se tabell 4.

Patienten ska övergå till oral underhållsbehandling när detta är möjligt.

Tabell 4. visar doseringsinformation för underhållsbehandling till vuxna vid behandling och förebyggande av kramper.

TABELL 4. BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER UNDERHÅLLSBEHANDLING (VUXNA)						
Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 100 mg FE/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5

***Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml.**
[†]FE – Fenytoinnatriumekvivalenter
Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplet.

Tillfällig övergång från oral fenytoinnatrium-behandling till behandling med Pro-Epanutin

Samma totala dygnsdos fenytoinnatriumekvivalenter (FE) och doseringsintervall som för oral fenytoinnatrium-behandling ska användas. Dosen kan ges som intravenös infusion eller intramuskulär injektion.

Kontroll av läkemedelsnivåer i plasma kan vara av värde när man byter mellan olika fenytoin-produkter och/eller administreringsväg. Dosen ska anpassas efter patientens svar och dalvärdet för fenytoin-koncentrationen i plasma (se **Kontroll av läkemedelsnivåer**).

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid tillfällig övergångsbehandling av vuxna):
 50-100 mg FE/minut (får ej överstiga 100 mg FE/minut). För infusionstider se tabell 5.

Tabell 5. visar doseringsinformation för vuxna vid temporär övergång från oral behandling med fenytoinnatrium.

TABELL 5. TEMPORÄR ÖVERGÅNG FRÅN ORAL BEHANDLING MED FENYTOINNATRIUM (VUXNA)	
Exempel på ekvivalenta doser och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE[†]/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min)	

Dos (mg fenytoinnatrium)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 100 mg FE/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
500	500	1	10	10	323	5
450	450	1	9	9	291	4,5
400	400	1	8	8	259	4
350	350	1	7	7	226	3,5
300	300	1	6	6	194	3
250	250	1	5	5	162	2,5

*Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml.

† FE – Fenytoinnatriumekvivalenter

Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplen.

DOSERING FÖR BARN

Nyfödda och barn upp till 5 år

Säkerhet och effekt för Pro-Epanutin för barn under 5 år har inte fastställts.

Barn från 5 års ålder

Pro-Epanutin kan ges till barn (5 år och äldre) endast genom intravenös infusion och med samma dos (FE/kg kroppsvikt) som till vuxna. Dosen till barn har beräknats med kunskap om kinetiken för Pro-Epanutin hos vuxna och barn i åldern 5-10 år, samt kinetiken för fenytoin givet parenteralt hos vuxna och barn.

Intramuskulär (i.m.) administrering till barn rekommenderas inte.

För dosreducering till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, se guiden i slutet av denna sektion.

Status epilepticus

Bolusdos:

För att snabbt bryta anfallen hos patienter med ihållande kramper bör diazepam eller lorazepam ges intravenöst innan administrering av Pro-Epanutin.

Bolusdosen av Pro-Epanutin ges som en engångsdos och är 15 mg FE/kg kroppsvikt givet som intravenös infusion.

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid bolusdos till barn):

2-3 mg FE/kg/minut (**infusionshastigheten får inte överstiga 3 mg FE/kg/minut eller 150 mg FE/minut, beroende på vilken som är långsammast**). För infusionstider se tabell 6.

Om tillförsel av Pro-Epanutin inte bryter kramperna, ska alternativ antikonvulsiv behandling övervägas.

Tabell 6. visar doseringsinformation för bolusdos till barn vid status epilepticus.

TABELL 6. STATUS EPILEPTICUS BOLUSDOS (BARN FRÅN 5 ÅRS ÅLDER)					
Exempel på intravenösa bolusdoser om 15 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädnings (till 25 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid en maximal hastighet på 3 mg FE/kg/minut) för olika kroppsvikter					
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel (5% glukos eller 0,9% natriumklorid) till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusions hastigheten 3 mg FE/kg/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp		
47,5	712,5	2	14,25	14,25	5
45	675	2	13,5	13,5	5
42,5	637,5	2	12,75	12,75	5
40	600	2	12	12	5
37,5	562,5	2	11,25	11,25	5
35	525	2	10,5	10,5	5
32,5	487,5	1	9,75	9,75	5
30	450	1	9	9	5
27,5	412,5	1	8,25	8,25	5
25	375	1	7,5	7,5	5
22,5	337,5	1	6,75	6,75	5
20	300	1	6	6	5
17,5	262,5	1	5,25	5,25	5

[†] FE – Fenytoinnatriumekvivalenter
Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplen.

Underhållsbehandling:

Rekommenderad initial underhållsdos av Pro-Epanutin är 4-5 mg FE/kg/dygn och kan ges som engångsdos eller uppdelad på högst fyra doser, genom intravenös infusion. Den initiala sammanlagda dygnsdosen ska inte överstiga 4-5 mg FE/kg/dygn. Efter administrering av bolusdosen inleds normalt underhållsdosering vid nästa bestämda doseringsintervall. Exempel: Om planerad doseringsfrekvens är var 12:e timme ska den första underhållsdosen av Pro-Epanutin administreras 12 timmar efter bolusdosen.

Underhållsdoserna ska anpassas efter patientens svar och dalvärdet för fenytoinkoncentrationen i plasma (se **Kontroll av läkemedelnivåer**).

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid underhållsbehandling av barn):

1-2 mg FE/kg/minut (får ej överstiga 2 mg FE/kg/minut eller 100 mg FE/minut, beroende på vilken som är långsammast). För infusionstider se tabell 7.

Patienten ska övergå till oral underhållsbehandling när detta är möjligt.

Tabell 7. visar doseringsinformation för underhållsbehandling till barn vid status epilepticus.

TABELL 7. STATUS EPILEPTICUS UNDERHÅLLSBEHANDLING (BARN FRÅN 5 ÅRS ÅLDER)						
Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE [†] /kg, och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,5	4,5	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5

*Vid intravenös infusion skall den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml.
[†] FE – Fenytoinnatriumekvivalenter
Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplet.

Behandling eller förebyggande av kramper

Bolusdos:

Bolusdosen av Pro-Epanutin ges som en engångsdos och är 10-15 mg FE/kg givet som intravenös infusion.

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid bolusdos till barn):

1-2 mg FE/kg/minut (får ej överstiga 2 mg FE/kg/minut eller 100 mg FE/minut, beroende på vilken som är långsammast). För infusionstider se tabell 8.

Tabell 8. visar doseringsinformation för bolusdos till barn vid behandling och förebyggande av kramper.

TABELL 8. BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER BOLUSDOS (BARN FRÅN 5 ÅRS ÅLDER)

Exempel på intravenösa bolusdoser om 10 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädning^a (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min) för olika kroppsvikter

Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel ^a (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
47,5	475	1	9,5	9,5	307	5
45	450	1	9	9	291	5
42,5	425	1	8,5	8,5	275	5
40	400	1	8	8	259	5
37,5	375	1	7,5	7,5	243	5
35	350	1	7	7	226	5
32,5	325	1	6,5	6,5	210	5
30	300	1	6	6	194	5
27,5	275	1	5,5	5,5	178	5
25	250	1	5	5	161	5
22,5	225	1	4,5	4,5	145	5
20	200	1	4	4	129	5
17,5	175	1	3,5	3,5	113	5

[†] FE – Fenytoinnatriumekvivalenter

^aVid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml. **Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplen.**

Underhållsbehandling:

Rekommenderad initial underhållsdos av Pro-Epanutin är 4-5 mg FE/kg/dygn och kan ges som engångsdos eller uppdelad på högst fyra doser, genom intravenös infusion. Den initiala sammanlagda dygnsdosen ska inte överstiga 4-5 mg FE/kg/dygn. Efter administrering av bolusdosen inleds normalt underhållsdosering vid nästa bestämda doseringsintervall. Exempel: Om planerad doseringsfrekvens är var 12:e timme ska den första underhållsdosen av Pro-Epanutin administreras 12 timmar efter bolusdosen.

Underhållsdoserna ska anpassas efter patientens svar på behandlingen och dalvärdet för fenytoinkoncentrationen i plasma (se **Kontroll av läkemedelsnivåer**).

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid underhållsbehandling av barn):

1-2 mg FE/kg/minut (får ej överstiga 2 mg FE/kg/minut eller 100 mg FE/minut, beroende på vilken som är långsammast). För infusionstider se tabell 9.

Patienten ska övergå till oral underhållsbehandling när detta är möjligt.

Tabell 9. visar doseringsinformation för underhållsbehandling till barn vid behandling och förebyggande av kramper.

TABELL 9. BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER UNDERHÅLLSBEHANDLING (BARN FRÅN 5 ÅRS ÅLDER)

Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min) för olika kroppsvikter

Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusions hastigheten 2 mg FE/kg/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,50	4,50	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5

*Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml.

† FE – Fenytoinnatriumekvivalenter

Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplet.

Tillfällig övergång från oral fenytoinnatrium-behandling till behandling med Pro-Epanutin

Samma totala dygnsdos fenytoinnatriumekvivalenter (FE) och doseringsintervall som för oral fenytoinnatrium-behandling ska användas. Dosen ges som intravenös infusion.

Kontroll av läkemedelsnivåer i plasma kan vara av värde när man byter mellan olika fenytoin-produkter och/eller administreringsväg. Dosen ska anpassas efter patientens svar och dalvärdet för fenytoin-koncentrationen i plasma (se **Kontroll av läkemedelsnivåer**).

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid tillfällig övergångsbehandling av barn):

1 – 2 mg FE/kg/minut (får ej överskrida 2 mg FE/kg/minut eller 100 mg FE/minut (beroende på vilken som är långsammast). För infusionstider se tabell 10.

Tabell 10. visar doseringsinformation för barn vid temporär övergång från oral behandling med fenytoinnatrium.

TABELL 10. TEMPORÄR ÖVERGÅNG FRÅN ORAL BEHANDLING MED FENYTOINNATRIUM (BARN FRÅN 5 ÅRS ÅLDER)						
Exempel på ekvivalenta doser och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE[†]/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min)						
Dos (mg fenytoinnatrium) 5 mg/kg	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min
		Antal injektionsflaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
175	175	1	3,5	3,5	113	2,5
150	150	1	3	3	97	2,5
125	125	1	2,5	2,5	81	2,5
100	100	1	2	2	65	2,5
75	75	1	1,5	1,5	49	2,5
50	50	1	1	1	32	2,5

*Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml.
[†] FE – Fenytoinnatriumekvivalenter

Äldre patienter

Till äldre kan en lägre bolusdos och/eller infusionshastighet, och en lägre eller mindre frekvent underhållsdos av Pro-Epanutin vara tillräcklig. Fenytoin-metabolismen är något långsammare hos äldre patienter. En sänkning av dos eller infusionshastighet med 10–25% kan övervägas. Noggrann klinisk observation krävs.

Patienter med njur- eller leversjukdom

Förutom vid behandling av status epilepticus kan en lägre bolusdos och/eller infusionshastighet och en lägre eller mindre frekvent underhållsdos vara tillräcklig för patienter med njursjukdom och/eller leversjukdom och för patienter med hypoalbuminemi. En sänkning av dos eller infusionshastighet med 10–25% kan övervägas. Noggrann klinisk observation krävs.

Hos dessa patienter kan omvandlingshastigheten av intravenöst fosfenytoin till fenytoin öka. Clearance av totalt fenytoin påverkas inte men plasmanivåerna av obundet fenytoin kan vara förhöjda. Koncentrationen av obundet fenytoin kan vara förhöjd hos patienter med hyperbilirubinemi (se avsnitt 4.4). Det är därför mer lämpligt att mäta koncentrationen av obundet fenytoin i plasma i stället för totalkoncentrationen av fenytoin hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Kontroll av läkemedelsnivåer:

I immunologiska analysmetoder korsreagerar fenytoin med fosfenytoin, vilket kan medföra att plasmanivån av fenytoin överskattas före fullständig omvandling av fosfenytoin. Kromatografiska analysmetoder (t.ex. HPLC) ger rättvisande koncentrationer av fenytoin i biologiska vätskor även i närvaro av fosfenytoin. Blodprover för fenytoin-bestämning *bör inte* tas förrän tidigast två timmar efter en intravenös infusion eller fyra timmar efter en intramuskulär injektion av Pro-Epanutin.

Optimal anfallskontroll utan kliniska tecken på överdosering inträder oftast vid en plasmakoncentration av totalt fenytoin på 10-20 mg/liter (40-80 mikromol/liter) eller en plasmakoncentration av obundet fenytoin på 1-2 mg/liter (4-8 mikromol/liter).

Vid kvarstående fenytoin-plasmakoncentrationer över den terapeutiska nivån kan tecken på överdosering inträda (se avsnitt 4.4).

Biotillgängligheten för fenytoin-kapslar är cirka 90%. Biotillgängligheten för fenytoin, givet som Pro-Epanutin, är 100% efter intravenös eller intramuskulär tillförsel. Plasmakoncentrationen av fenytoin kan därför öka något när oral fenytoin-behandling ersätts med Pro-Epanutin givet intramuskulärt eller intravenöst. Det är dock inte nödvändigt att ändra de första doserna när oralt fenytoin ersätts med Pro-Epanutin eller omvänt.

Vid byte av produkt eller administreringssätt kan kontroll av läkemedelsnivåerna vara av värde.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot fosfenytoinnatrium, fenytoin eller andra hydantoiner, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Parenteralt fenytoin påverkar hjärtkamrarnas automaticitet. Pro-Epanutin ska därför inte användas av patienter med sinusbradykardi, SA-block, AV-block grad II eller III, eller Adams-Stokes syndrom.

Akut intermittent porfyri.

Samtidig administrering av Pro-Epanutin med delavirdin är kontraindicerad på grund av risken för förlust av virologiskt svar och möjlig resistens mot delavirdin eller till klassen med icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Fenytoinnatriumekvivalenter (FE)

Pro-Epanutin är en prodrug avsedd för parenteral administrering. Dess aktiva metabolit är fenytoin. 1,5 mg fosfenytoinnatrium motsvarar 1 mg fenytoinnatrium och betecknas 1 mg fenytoinnatriumekvivalenter (FE). Mängden och koncentrationen av fosfenytoin uttrycks alltid som mg FE.

Infusionshastighet vid intravenös (i.v.) administrering

Vuxna:

Pro-Epanutin ska administreras intravenöst med en hastighet på **högst 150 mg FE/minut** på grund av risken för kardiovaskulär toxicitet (se avsnitt 4.2).

Barn (från 5 års ålder):

Pro-Epanutin ska administreras med en hastighet på **högst 3 mg FE/kg/minut** eller **150 mg FE/minut**, beroende på vilken som är långsammast, på grund av risken för kardiovaskulär toxicitet (se avsnitt 4.2).

Observera att det finns viktiga skillnader mellan administrering av Pro-Epanutin och parenteralt administrerat fenytoinnatrium.

Doseringsfel

Misstag vid doseringen av Pro-Epanutin har lett till att patienter fått fel dos. Pro-Epanutin försäljs i injektionsflaskor om 2 ml och 10 ml, med koncentrationen 50 mg FE/ml. En 2 ml-flaska innehåller totalt 100 mg FE och en 10 ml-flaska innehåller totalt 500 mg FE. Fel har inträffat när koncentrationen i flaskan (50 mg FE/ml) misstolkats och uppfattats som om det totala innehållet var 50 mg FE, vilket resulterat i två- respektive tio-faldiga överdoser av Pro-Epanutin.

Även andra orsaker till doseringsfel har förekommit, såsom förväxling av produktnamn, felberedning av produkten, felaktig infusion/administrering och felaktig beräkning av dosen. I några fall fick överdoserna dödlig utgång, däribland hos barn under 5 års ålder.

För att i största möjliga grad minska förväxling ska den ordinerade dosen Pro-Epanutin alltid anges i milligram fenytoinekvivalenter (mg FE) (se avsnitt 4.2). När Pro-Epanutin dras upp från injektionsflaskan vid beredning av läkemedlet inför administrering ska största noggrannhet iakttas. Genom att följa dessa regler kan man förhindra att en del medicineringsfel inträffar.

Patientövervakning

Det är viktigt att övervaka EKG, blodtryck och andning kontinuerligt under hela infusionen. Patienten bör även övervakas under perioden med maximal plasmakoncentration av fenytoin, vilken uppnås ca 30 minuter efter avslutad Pro-Epanutin-infusion. Utrustning för återupplivning ska finnas tillgänglig.

Kardiovaskulär sjukdom

Pro-Epanutin ska användas med försiktighet till patienter med lågt blodtryck och svår hjärtsvikt. Allvarliga kardiovaskulära biverkningar inkluderande överledningsrubbningar på förmaks- eller kammarnivå, kammarritm, asystoli och fall med dödlig utgång har rapporterats efter tillförsel av fenytoin och fosfenytoin. Blodtrycksfall kan också inträffa efter intravenös tillförsel av höga doser och/eller hög infusionshastighet; men har även inträffat vid rekommenderade doser och infusionshastigheter. Det kan då bli nödvändigt att sänka infusionshastigheten eller avbryta behandlingen (se avsnitt 4.2).

Allvarliga hjärtkomplikationer har rapporterats hos äldre, barn (särskilt spädbarn), eller svårt sjuka patienter som följd av fosfenytoin-administrering. Hjärtbiverkningar har även rapporterats hos vuxna och barn utan befintlig hjärtsjukdom eller komorbiditet samt vid rekommenderade doser och infusionshastigheter. Därför behövs noggrann kontroll av hjärtat (inklusive andningsövervakning) när fosfenytoin ges som intravenösa bolusdoser.

Patienter med akut cerebrovaskulär sjukdom kan löpa ökad risk för blodtrycksfall och kan kräva särskilt noggrann bevakning.

Absensepilepsi

Fenytoin är inte effektivt vid absensepilepsi. Om tonisk-kloniska anfall förekommer samtidigt som absensepilepsi rekommenderas kombinationsterapi.

Kramper/status epilepticus vid för snabbt avbruten behandling

Om antiepileptiska läkemedel sätts ut för snabbt kan anfallsfrekvensen öka och leda till status epilepticus.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en något ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för fosfenytoin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Lokal toxicitet (inklusive Purple Glove Syndrome)

Ödem, missfärgning och distal smärta vid injektionsstället (beskrivet som "purple glove syndrome") har också rapporterats efter perifer i.v. injektion av fosfentyoin. Detta kan men behöver inte vara associerat med extravasering. Syndromet kan utvecklas först flera dagar efter injektion. Trots att symtomen kan försvinna utan behandling, har fall med hudnekros och ischemi i benen förekommit, vilka har krävt kirurgisk behandling och i sällsynta fall även amputation.

Överkänslighetssyndrom/läkemedelsutlösta reaktioner med eosinofili och systemiska symtom (HSS/DRESS)

Överkänslighetssyndrom (HSS) eller läkemedelsutlösta reaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som intar antikonvulsiva läkemedel, inklusive fenytoin and fosfentyoin. Vissa av dessa händelser har varit fatala eller livshotande.

HSS/DRESS visar sig vanligen, fast inte enbart, med feber, utslag och/eller lymfadenopati, tillsammans med påverkan på andra organsystem, som hepatit, nefrit, hematologiska avvikelser, myokardit, myosit eller pneumonit. Initiala symtom kan likna en akut virusinfektion. Andra vanliga manifestationer inkluderar artralgi, gulsot, hepatomegali, leukocytos och eosinofili.

Tidsintervallet mellan första läkemedelsexponeringen och symtomen är vanligen 2–4 veckor med behandling men har även rapporterats hos individer som intar antikonvulsiva läkemedel under 3 eller fler månader. Om sådana tecken och symtom visar sig, ska patienten omedelbart utvärderas. Fosfentyoin ska avbrytas om en alternativ etiologi för tecknen och symtomen inte kan fastställas.

Patienter med högre risk för att utveckla HSS/DRESS inklusive patienter med mörk hud, patienter som tidigare upplevt detta syndrom (med fenytoin, fosfentyoin eller antikonvulsiva läkemedel), patienter med en familjehistorik med detta syndrom samt immunosupprimerade patienter. Syndromet är allvarligare hos tidigare sensibiliserade individer.

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

Fosfentyoin kan orsaka svåra kutana biverkningar (SCAR) såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och DRESS som kan vara dödliga. Allvarliga hudreaktioner kan uppkomma utan förvarning, men patienter bör också göras uppmärksamma på förekomst av hudutslag och andra tecken på HSS/DRESS och bör uppmanas att omedelbart uppsöka läkare ifall dessa typer av symtom uppstår. Läkaren bör råda patienten att avbryta behandlingen om hudutslag uppkommer. Om hudutslagen är av mildare form (mässling- scharlakansfeberliknande) kan behandlingen återupptas då hudutslagen helt försvunnit. Om hudutslagen återkommer efter återinsättning är fortsatt behandling med fosfentyoin och fenytoin kontraindicerat.

Risken för allvarliga hudreaktioner och andra överkänslighetsreaktioner på fenytoin kan vara högre för patienter med mörk hud.

Studier hos patienter av kinesisk härkomst har visat på ett starkt samband mellan risken för att utveckla SJS/TEN hos patienter som behandlas med karbamazepin och förekomsten av HLA-B * 1502, en ärftlig allel av HLA B genen. Begränsade data tyder på att HLA-B*1502 kan vara en riskfaktor för utveckling av SJS/TEN hos patienter med asiatiskt härkomst som använder läkemedel som kan förknippas med SJS/TEN, inklusive fenytoin. Genetiska associationsstudier med fallkontroll hos taiwanesiska, japanska, malaysiska och thailändska patienter har visat en ökad risk för svåra kutana biverkningar hos bärare av CYP2C9*3-varianten med nedsatt funktion.

I litteraturen finns rapporter som tyder på att kombinationen av fenobarbital, kraniell strålningsterapi och gradvis utsättande av kortikosteroider kan vara förknippat med utbrott av erythema multiforme och/eller Stevens–Johnsons syndrom och/eller toxisk epidermal nekrolys.

Läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) är en allvarlig överkänslighetsreaktion mot läkemedel som kännetecknas av hudutslag, feber, förstörade lymfkörtlar och påverkan på inre organ. Fall av DRESS har setts hos patienter som tar fenytoin.

CYP2C9-metabolism

Fenytoin metaboliseras av CYP450 CYP2C9-enzymet. Patienter som är bärare av CYP2C9*2- eller CYP2C9*3-varianterna med nedsatt funktion (intermediära eller långsamma metaboliserare av CYP2C9-substrat) kan löpa risk för förhöjda plasmakoncentrationer av fenytoin och efterföljande toxicitet. För patienter som är kända bärare av CYP2C9*2- eller *3-allelerna med nedsatt funktion rekommenderas noggrann övervakning av klinisk effekt och övervakning av plasmakoncentrationerna av fenytoin kan krävas.

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med fenytoin och fosfenytoin. Fosfenytoin ska sättas ut omedelbart om symtom på angioödem förekommer, såsom svullnad av ansikte, mun eller de övre luftvägarna.

Leversjukdom

Levern är den huvudsakliga platsen för biotransformation av fenytoin.

Toxisk hepatit och leverskador har rapporterats för fenytoin och kan i sällsynta fall vara fatal.

Fall av akut hepatotoxicitet, inklusive ovanliga fall av leversvikt, har rapporterats för fenytoin. Dessa incidenter inträffar vanligen inom de första 2 behandlingsmånaderna och kan associeras med HSS/DRESS. Patienter med försämrad leverfunktion, äldre patienter eller de mycket sjuka kan uppvisa tidiga tecken på toxicitet.

Det kliniska förloppet för akut fenytoin hepatotoxicitet sträcker sig från snabb tillfriskning till att patienten avlider. Hos patienter med akut hepatotoxicitet ska behandling med fosfenytoin omedelbart avbrytas och inte återupptas.

Risken för hepatotoxicitet och andra överkänslighetsreaktioner mot fenytoin kan vara högre för patienter med mörk hud.

Hematopoetiska systemet

Hematopoetiska komplikationer, vissa fatala, har ibland rapporterats i samband med administrering av fenytoin. Dessa har inkluderat trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni, agranulocytos och pancytopeni med eller utan benmärgssuppression (se avsnitt 4.8).

Lymfadenopati (begränsad eller utbredd) inklusive godartad lymfkörtelförstoring, pseudo-lymfom, lymfom och Morbus Hodgkin har sammankopplats med fenytoin-behandling, även om ett orsaks- och effektsamband inte har visats. Det är därför viktigt att utesluta andra orsaker till lymfkörtelpåverkan innan behandlingen med Pro-Epanutin avbryts. Lymfkörtelengagemang kan uppträda med eller utan symptom och tecken som liknar HSS/DRESS som beskrivits ovan. Alla fall av lymfadenopati bör följas upp under lång tid och man bör försöka uppnå anfallskontroll med andra antiepileptiska läkemedel.

Akuta toxiska effekter

Konfusionstillstånd såsom delirium, psykos eller encefalopati eller, i undantagsfall, irreversibel cerebellär skada och/eller cerebellär atrofi kan inträffa om plasmakoncentrationen av fenytoin kvarstår

över den optimala terapeutiska nivån och/eller vid långvarig fenytoinbehandling. Vid första tecken på överdosering ska plasmakoncentrationen av fenytoin bestämmas (se avsnitt 4.2). Om plasmakoncentrationen av fenytoin är för hög ska Pro-Epanutin-dosen minskas. Om överdoseringssymtom kvarstår ska Pro-Epanutin-behandlingen avbrytas.

Njur- eller leversjukdom

Pro-Epanutin ska användas med försiktighet till patienter med njursjukdom och/eller leversjukdom, och till individer med hypoalbuminemi.

På grund av en ökad fraktion av obundet fenytoin hos patienter med njur- eller leversjukdom eller hos patienter med hypoalbuminemi, ska tolkningen av den totala fenytoin-koncentrationen i plasma göras med försiktighet eftersom den inte säkert återspeglar den farmakologiskt aktiva obundna koncentrationen. Koncentrationen av obundet fenytoin kan vara förhöjd hos patienter med hyperbilirubinemi. Koncentrationen av obundet fenytoin är lämpligare att använda hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2). Dosen kan behöva justeras till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, äldre patienter samt svårt sjuka patienter (se avsnitt 4.2). Dessa patienter kan visa tidiga tecken på fenytoin-överdosering eller få mera uttalade biverkningar på grund av förändrad kinetik för fosfenytoin och fenytoin.

Pro-Epanutin ger en fosfatbelastning av 0,0037 mmol fosfat per mg fosfenytoinnatrium.

Pro-Epanutin ska tillföras med försiktighet till patienter som måste begränsa sitt fosfatintag, till exempel patienter med uttalad njursvikt.

Sensoriska störningar

Uppträder hos i genomsnitt 13 % av patienter som behandlats med Pro-Epanutin. Övergående klåda, värme, brännande eller pirrande känsla i lumsken kan uppträda under och strax efter i.v. infusion av Pro-Epanutin. Symtomen är inte tecken på en allergisk reaktion och kan minskas eller undvikas helt genom en långsammare infusionshastighet eller genom att tillfälligt avbryta infusionen.

Diabetes

Fenytoin kan öka blodglukoshalten hos diabetespatienter.

Alkohol användning

Akut alkoholintag kan öka plasmanivåerna av fenytoin. Kronisk alkohol användning kan minska plasmanivåerna av fenytoin.

Fertila kvinnor

Pro-Epanutin kan skada fostret om det ges till gravida kvinnor. Exponering för fenytoin under fosterstadiet kan öka risken för medfödda missbildningar och andra utvecklingsrubningar (se avsnitt 4.6).

Natriuminnehåll

Vid beräkning av den totala mängden natrium ska eventuell spädnings av fosfenytoinnatrium för injektion med natriumkloridlösning beaktas (se avsnitt 6.6).

Fosfenytoinnatrium 75 mg/ml för injektion innehåller 8,5 mg natrium per ml.

Pro-Epanutin finns i injektionsflaskor om 10 ml och 2 ml.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 85 mg natrium, vilket motsvarar 4,25 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Varje 2 ml injektionsflaska innehåller 17 mg natrium, vilket motsvarar 0,85 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De läkemedelsinteraktioner som kan inträffa efter tillförsel av Pro-Epanutin är desamma som de som kan förväntas inträffa med läkemedel som interagerar med fenytoin. Metabolismen av fenytoin är mättnadsbar och andra läkemedel som använder samma metabolismvägar kan påverka plasmakoncentrationen av fenytoin. Många läkemedel kan höja eller sänka plasmanivån av fenytoin. På samma sätt kan fenytoin påverka metabolismen av ett antal läkemedel på grund av sin kraftiga enzyminducerande effekt. Bestämning av plasmakoncentrationen av fenytoin är av särskilt stort värde när interaktioner med andra läkemedel kan misstänkas (se avsnitt 4.2).

Inga andra läkemedel är kända för att påverka omvandlingen av fosfenytoin till fenytoin.

Fenytoin är i stor utsträckning bundet till plasmaproteiner och kan orsaka kompetitiv bortträngning från proteinernas bindningsställen. Läkemedel som i stor utsträckning binds till albumin kan också öka den obundna fraktionen av fosfenytoin och därmed skapa förutsättningar för en snabbare omvandling av fosfenytoin till fenytoin. Fenytoin metaboliseras huvudsakligen via leverns cytokrom P450 CYP2C9 och CYP2C19-enzym.

En hämning av fenytoin-metabolismen kan resultera i en signifikant ökning av plasmafenytoinkoncentrationen med ökad risk för fenytoin-biverkningar. Fenytoin inducerar också i hög grad de enzym i levern som metaboliserar läkemedel och kan minska nivåerna av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

Följande läkemedelsinteraktioner är de vanligaste förekommande tillsammans med fenytoin:

Läkemedel som kan öka serumkoncentrationen av fenytoin listad efter trolig mekanism:

Läkemedel ^a	Mekanism
Antineoplastikum (fluorouracil) Antifungala medel, azoler (ketokonazol, itraconazol, flukonazol, mikonazol) Capecitabin Fluvastatin Glibenklamid Sulfafenazol	CYP2C9 hämmande
Felbamate Oxkarbazepin Topiramate	CYP2C19 hämmande
Azapropazon Fluvoxamin Nifedipin Sertralin Tiklopidin Tolbutamid Vorikonazol	CYP2C9/2C19 hämmande

Läkemedel ^a	Mekanism
Akut alkoholintag Amiodaron Amfotericin B Kloramfenikol Diltiazem (hög dos) Disulfiram Fluoxetin H ₂ -antagonister (cimetidin) Halotan Isoniazid Metylfenidat Östrogen Omeprazol Fentiazinderivat Fenylbutazon Salicylater Natriumvalproat Succinimider (sulfadiazin, sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprim) Takrolimus Sulfonamider Trazodon Viloxazin	Okänd
^a Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.	

Substanser som kan minska plasmakoncentrationen av fenytoin listade efter trolig mekanism:

Läkemedel ^a	Mekanism
Rifampicin	CYP2C/2C19 induktion
Antineoplastiska medel (bleomycin, karboplatin, cisplatin, doxorubicin, metotrexat) Kronisk alkoholanvändning Diazoxid Folsyra Fosamprenavir Nelfinavir ^b Teofyllin Vigabatrin Ritonavir Johannesört	Okänd
^a Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.	
^b Samtidig administrering av nelfinavir-tabletter (1 250 mg två gånger dagligen) och fenytoin-kapslar (300 mg en gång dagligen) ändrade inte plasmakoncentrationen av nelfinavir. Däremot reducerades AUC-värdena för fenytoin (totala) och fritt fenytoin med 29% respektive 28% vid samtidigt intag av nelfinavir. Plasmakoncentrationerna av fenytoin bör kontrolleras vid samtidig behandling med nelfinavir.	

Substanser som antingen ökar eller minskar plasmakoncentrationen av fenytoin listade efter trolig mekanism:

Läkemedel ^a	Mekanism
------------------------	----------

Läkemedel ^a	Mekanism
Antineoplastiska medel Karbamazepin Klordiazepoxid Ciprofloxacin Diazepam Fenobarbital Fenotiaziner Natriumvalproat Valproinsyra Vissa antacida	Okänd
^a Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.	

Substanser vilkas serumnivåer och/eller effekter kan förändras av fenytoin listade efter trolig mekanism:

Läkemedel ^a	Mekanism
Antineoplastiska medel (teniposid) Atorvastatin Karbamazepin Ciklosporin Disopyramid Efavirenz Erytromycin Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Metadon Nelfinavir Neuromuskulära blockerare (pankuronium, vekuronium) Nikardipin Nifedipin Nisoldipin Praziquantel Ritonavir Saquinavir Simvastatin Verapamil	CYP3A4 induktion
<u>Klorpropamid</u> Fluvastatin	<u>CYP2C9/2C19 induktion</u>
<u>Teofyllin</u>	<u>CYP1A2 induktion</u>

Läkemedel ^a	Mekanism
Albendazol <u>Antibakteriella medel (doxycyklin, rifampicin, tetracyklin)</u> <u>Antikoagulantia (warfarin, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban)</u> <u>Antifungala medel (azoler, posakonazol, voriconazol)</u> Trombocyttaggregationshämmande medel (tikagrelor) Cisatrakurium <u>Kortikosteroider</u> <u>Kardiovaskulära medel (digoxin, nimodipin, kinidin)</u> Delavirdin <u>Furosemid</u> <u>Glibenklamid</u> <u>Hormoner (östrogen, orala antikonceptionsmedel) (se avsnitt 4.4 och 4.6)</u> Lakosamid Lamotrigin Mexiletin Fenobarbital Psykotropiska medel (paroxetin, klozapin, quetiapin) Rocuronium Natriumvalproat Valproinsyra Vitamin D	Okänd
Tenofoviralafenamid A fatinib	Induktion av P-glykoprotein
^a Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.	

En annan form av interaktion är de krampstillstånd som tricykliska antidepressiva medel och fentiazinderivat kan utlösa hos känsliga individer. Pro-Epanutin-doseringen kan behöva justeras hos dessa patienter.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning av paroxetin eller sertralin och fenytoin kan sänka tröskeln för kramper.

Fenytoin kan öka serumglukosnivåer och därför kan en justering av insulin och orala antidiabetiska medel (glibenklamid, tolbutamid) bli nödvändig.

Interaktion läkemedel - laboratorieanalyser

Fenytoin kan minska serumkoncentrationerna av T₄. Fenytoin kan också ge låga värden i dexametason och metyraonanalyserna. Detta kan vara en artefakt. Fenytoin kan orsaka förhöjt blodglukos eller öka serumkoncentrationerna av alkaliska fosfataser och gammaglutamyltransferas (GGT). Fenytoin kan påverka analysen av kalcium och glukosmetabolismen i blod.

Fenytoin kan sänka serumnivåerna av folater.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risk relaterad till antiepileptika generellt

Om möjligt bör alla kvinnor i fertil ålder få medicinsk rådgivning angående den potentiella risken för fostret, både med avseende på anfall och antiepileptisk behandling. Detta gäller särskilt för kvinnor som vill bli gravida och kvinnor som är gravida. Behandlingen med antiepileptika bör ses över regelbundet, och i synnerhet när en kvinnlig patient planerar graviditet. Abrupt utsättning av antiepileptika bör undvikas hos gravida kvinnor som behandlas för epilepsi eftersom det kan leda till genombrottsanfall som kan få allvarliga konsekvenser för kvinnan och fostret. Generellt sett är monoterapi att föredra för behandling av gravida kvinnor, så långt det är möjligt, eftersom behandling med flera olika antiepileptika kan medföra en högre risk för medfödda missbildningar jämfört med monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som är aktuella.

Risker relaterad till fenytoin

Fenytoin passerar placenta hos människa. Liknande koncentrationer av fenytoin har rapporterats i navelsträngen och i moderns blod.

Exponering för fenytoin under fosterstadiet ökar risken för medfödda missbildningar och andra utvecklingsrubbingar. Hos människa är exponering för fenytoin under graviditet associerad med en förekomst av allvarliga missbildningar som är två till tre gånger högre än hos befolkningen i övrigt, där förekomsten är 2–3 %. Missbildningar (såsom ansikts- och mun-spalter, hjärtfel, felaktiga ansiktsformer, underutvecklade naglar och fingrar och tillväxtrubbningar (inklusive mikrocefali) har rapporterats hos barn som fötts av kvinnor med epilepsi vilka tagit fenytoin under graviditeten. Fostertoxicitet, utvecklingstoxicitet samt teratogenicitet sågs hos avkomman till råttor som fått fosfenytoin under dräktigheten. Förändringarna var liknande de som rapporterats för fenytoin (se avsnitt 5.3). Störningar i den neurologiska utvecklingen har rapporterats hos barn till kvinnor med epilepsi som tagit fenytoin som enda läkemedel eller i kombination med andra antiepileptika under graviditeten. De studier som undersökt riskerna för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för fenytoin under fosterstadiet är motsägelsefulla och en risk kan inte uteslutas. Det finns flera rapporterade fall av elakartade tumörer, inklusive neuroblastom, hos barn vars mödrar tagit fenytoin under graviditeten. Man har emellertid inte fastslagit vilken betydelse antiepileptika respektive övriga faktorer har för den ökade risken.

Pro-Epanutin ska inte användas av fertila kvinnor, kvinnor som vill bli gravida eller gravida kvinnor, såvida inte ett kliniskt behov föreligger. Kvinnan ska om möjligt göras medveten om riskerna med fosfenytoinbehandling under graviditeten.

Epileptiska kramper kan öka i frekvens under graviditeten på grund av ändrad fenytoin-kinetik. Regelbundna mätningar av fenytoin-koncentrationer kan vara till hjälp för att styra doseringen till gravida kvinnor (se avsnitt 4.2). Efter förlossningen kan patienten troligen återgå till den ursprungliga underhållsdosen.

Fertila kvinnor

Pro-Epanutin ska inte användas av fertila kvinnor, såvida inte annan antiepileptika är ineffektiv eller inte tolereras. Kvinnan ska om möjligt göras medveten om den potentiella risken för fostret och vikten av att planera graviditet.

Fertila kvinnor bör använda ett effektivt antikonceptionsmedel under behandlingen. Graviditetstest ska övervägas för fertila kvinnor innan behandling med Pro-Epanutin sätts in.

Pro-Epanutin kan göra hormonella antikonceptionsmedel ineffektiva, varför fertila kvinnor bör få rådgivning angående användning av andra effektiva antikonceptionsmetoder (se avsnitt 4.5).

Kvinnor som vill bli gravida och gravida kvinnor

Kvinnor som planerar graviditet ska i möjligaste mån byta till en lämplig alternativ behandling innan befruktningen sker. Pro-Epanutin bör inte sättas ut förrän behandlingen har omvärderats. Om möjligt

ska patienten informeras om riskerna för fosterskada. Om behandlingen med Pro-Epanutin fortsätter under graviditeten, efter en noggrann utvärdering av risker och nytta, är det rekommenderat att använda lägsta möjliga effektiva dos samt att sätta in specialiserad prenatal övervakning med inriktning på eventuell uppkomst av de missbildningar som beskrivits ovan.

Hos nyfödda

Blödningssyndrom har rapporterats hos nyfödda barn till mödrar med epilepsi som får fenytoin. K-vitamin har visat sig kunna förebygga eller korrigera denna defekt och det är därför rekommenderat att ge det till modern under graviditetens sista månad samt till det nyfödda barnet efter födseln.

Postnatal övervakning/barn

Barn som exponerats under graviditeten bör övervakas noggrant med avseende på störningar i den neurologiska utvecklingen, så att specialistvård kan sättas in så snart som möjligt vid behov.

Amning

Det är okänt om fosfenytoin utsöndras i bröstmjölk. När fenytoin ges oralt utsöndras fenytoin i låga koncentrationer i bröstmjölken hos kvinnor. Kvinnor som får Pro-Epanutin rekommenderas därför att avstå från att amma barnet.

Fertilitet

I djurstudier hade fosfenytoin ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor, men minskade fertiliteten hos honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Försiktighet rekommenderas då skärpt uppmärksamhet krävs (t.ex. bilkörning eller precisionsarbete) eftersom behandling med fosfenytoin kan orsaka CNS-biverkningar såsom yrsel och sömnhet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar hos vuxna som har fått Pro-Epanutin. Uppräkningen omfattar även andra biverkningar som har rapporterats förekomma efter såväl akut som kronisk användning av fenytoin.

De viktigaste kliniska biverkningarna orsakade av intravenös administrering av fosfenytoin eller fenytoin är kardiovaskulär kollaps och/eller CNS depression. Hypotension kan förekomma när något av dessa läkemedel ges hastigt intravenöst.

De vanligaste biverkningarna som observerats efter tillförsel av fosfenytoin i kliniska studier var nystagmus, yrsel, klåda, parestesier, huvudvärk, somnolens och ataxi. Med två undantag är dessa biverkningar vanligen förknippade med intravenös tillförsel av fenytoin. Parestesi och klåda sågs däremot oftare vid fosfenytoin-tillförsel och förekom oftare vid intravenös fosfenytoin-tillförsel än vid intramuskulär tillförsel av fosfenytoin. Dessa händelser var relaterade till dos och hastighet.

I tabellen nedan listas alla biverkningar som förekom oftare än för placebo och hos mer än en patient, med klass och frekvens (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)) och ingen känd frekvens (kan inte uppskattas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Ytterligare biverkningar som rapporterats efter lansering är angivna med ”Ingen känd frekvens”.

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens leukopeni, granulocytopeni, agranulocytos, pancytopeni med eller utan benmärgshämning, trombocytopeni, aplastisk anemi, lymfadenopati. Några fall har haft dödlig utgång.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, överkänslighetssyndrom, periarteritis nodosa, förändrade immunglobuliner, angioödem (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens hyperglykemi, aptitstörning

Psykiska störningar

Vanliga euforisk sinnestämning
Mindre vanliga nervositet, förvirringstillstånd, onormala tankar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga nystagmus, yrsel
Vanliga parestesi, ataxi, somnolens, huvudvärk, darrningar, koordinationssvårigheter, smakförändring, stupor, sluddrigt tal
Mindre vanliga hypestesi, ökade reflexer, hyporeflexi
Ingen känd frekvens extrapyramidal störning, dyskinesier inklusive chorea, dystoni och asterixi liknande de som kan framkallas av fenotiaziner och andra neuroleptika, dåsigheit, muskelryckningar, sömnlöshet, toniska kramper. En övervägande sensorisk perifer polyneuropati har iakttagits hos patienter som behandlats med fenytoin under lång tid. Incidens och svårighetsgrad av CNS-relaterade biverkningar och sensoriska störningar var större vid högre doser och infusionshastigheter.

Ögon

Vanliga dimsyn, synnedstättning
Mindre vanliga dubbelseende

Öron och balansorgan

Vanliga tinnitus, vertigo
Mindre vanliga nedsatt hörsel

Hjärtat

Mindre vanliga hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens allvarlig hjärtpåverkan i form av förlångsammat impuls-överledning i förmak och kammare (inklusive bradykardi och alla grader av AV-block), kammarflimmer och kardiovaskulär kollaps (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga kärldilatation, hypotension

Andningsvägar, bröstorg och medias tinum

Ingen känd frekvens pneumonit, störningar i andningsfunktionen inklusive andningsstillestånd. Några av dessa fall har haft dödlig utgång (se avsnitt 4.2).

Magtarmkanalen

Vanliga illamående, muntorrhet, kräkningar,
Mindre vanliga hypestesi av tungan
Ingen känd frekvens gingivalhyperplasi, förstoppning

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens toxisk hepatit, hepatocellulär skada

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga klåda
Vanliga ekkymos
Mindre vanliga utslag, andra mer allvarliga och sällsynta former innefattar bullösa, exfoliativa eller purpuraliknande dermatiter, lupus erythematosus, Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrols (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens ökad hårväxt, hypertrikos, förgrovade ansiktsdrag, förstoring av läpparna, Peyronie's sjukdom och Dupuytren's kontraktur, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), och läkemedelsutlösta reaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4) och urtikaria.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga muskelsvaghet, muskelryckningar, muskelkramper
Ingen känd frekvens systemisk lupus erythematosus, polyartrit, Purple Glove Syndrome (se avsnitt 4.4).

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens interstitiell nefrit

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga reaktioner på injektionsstället, smärta på injektionsstället, asteni, frossa
Ingen känd frekvens värmekänsla eller pirrande känsla i ljumsken

Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med fenytoin. Mekanismen, genom vilken fenytoin påverkar benmetabolismen, har inte identifierats.

Pediatrik population

I kontrollerade kliniska prövningar med intravenös administrering av fosfenytoin till pediatrika patienter med epilepsi eller neurokirurgiska patienter var den totala incidensen och de typer av biverkningar som förekom jämförbara mellan barn och vuxna som behandlades med fosfenytoin. I en öppen studie (982-028) av fosfenytoins säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik hos pediatrika försökspersoner (från nyfödda upp till 16 års ålder) förekom följande biverkningar med en frekvens på mer än 5 % hos 96 försökspersoner som behandlades med intravenöst fosfenytoin: kräkningar (20,8 %), nystagmus (17,7 %), ataxi (10,4 %), feber (8,3 %), nervositet (7,3 %), pruritus (6,3 %), somnolens (6,3 %), hypotension (5,2 %) och utslag (5,2 %).

Ingen systematisk påverkan på laboratorievärden har observerats hos patienter behandlade med Pro-Epanutin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55

4.9 Överdoser

Illamående, kräkningar, letargi, takykardi, bradykardi, asystoli, hjärtstillestånd, blodtrycksfall, synkope, hypokalcemi, metabolisk acidosis och dödsfall har rapporterats vid överdosering med Pro-Epanutin.

Tidiga symtom på fosfenytoin-överdosering är desamma som de som är förknippade med fenytoin-överdosering. Dessa är nystagmus, ataxi och dysartri. Irreversibel cerebellär dysfunktion och atrofi har rapporterats. Andra tecken är tremor, hyperreflexi, letargi, sluddrigt tal, illamående, kräkningar, medvetlöshet och lågt blodtryck. Det finns risk för fatal hämning av andning och cirkulation. Den plasmakoncentration av fenytoin vid vilken toxiska effekter inträder varierar mycket mellan individer. Blickriktningens nystagmus uppträder vanligen vid 20 mg/liter, ataxi vid 30 mg/liter och dysartri och letargi uppträder när plasmakoncentrationen överstiger 40 mg/liter. Det bör tilläggas att fenytoin-koncentrationer på upp till 50 mg/liter utan kliniska tecken på överdosering har rapporterats. Fullständigt tillfrisknande har setts efter fenytoin-intag som varit ända upp till 25 gånger högre än den terapeutiska dosen och som givit plasmanivåer av fenytoin på mer än 100 mg/liter.

Behandling vid överdosering är symptomatisk eftersom man inte känner till någon antidot till Pro-Epanutin eller fenytoin. Andning och cirkulation ska noga övervakas och lämpliga stöd-åtgärder vidtagas. Hemodialys kan övervägas eftersom fenytoin inte är fullständigt protein-bundet i plasma. Utbytestransfusion har använts vid behandling av svår intoxikation hos barn. Vid akuta förgiftningar bör möjligheten av blandförgiftning med andra centralhämmande medel inklusive alkohol beaktas.

Format och fosfat är metaboliter till fosfenytoin och kan därför bidra till förgiftningssymtomen efter en överdos. Tecken på formatförgiftning liknar dem vid metanolförgiftning och är förenade med allvarlig metabolisk acidosis.

Stora mängder fosfat som tillförs hastigt skulle teoretiskt kunna orsaka hypokalcemi med parestesier, muskelspasmer och kramper. Koncentrationen av fria kalciumjoner kan mätas och om denna är låg kan detta användas för att styra behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, ATC-kod: N03AB05

Fosfenytoin är en prodrug till fenytoin och dess antikonvulsiva effekt kan därför tillskrivas fenytoin.

De farmakologiska och toxikologiska effekterna av fosfenytoinnatrium omfattar motsvarande effekter för fenytoin.

Den cellulära mekanism som anses förklara fenytoinets antikonvulsiva effekt innefattar modulering av nervcellernas spänningsberoende natriumkanaler, hämning av kalciumflödet över nervmembraner, modulering av nervcellernas spänningsberoende kalcumkanaler och en ökning av natrium-kalium ATPas aktiviteten hos nervceller och gliaceller. Moduleringen av natriumkanaler är möjligen en grundläggande antikonvulsiv mekanism eftersom denna egenskap finns hos flera andra antikonvulsiva läkemedel förutom fenytoin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fosfenytoin är en prodrug till fenytoin. 1 mol fosfenytoin omvandlas snabbt till 1 mol fenytoin.

Farmakokinetik för fosfenytoin

Absorption / biotillgänglighet:

När Pro-Epanutin ges genom intravenös infusion uppnås maximal plasmakoncentration av fosfenytoin vid slutet av infusionen. Fosfenytoin uppvisar fullständig biotillgänglighet efter intramuskulär administrering av Pro-Epanutin. Maximal koncentration ses cirka 30 minuter efter administrering. Plasmakoncentrationen av fosfenytoin är lägre men sjunker långsammare efter intramuskulär tillförsel jämfört med intravenös tillförsel beroende på den tid som åtgår för absorption av fosfenytoin från injektionsstället.

Distribution:

Fosfenytoin är högradigt (95-99%) bundet till plasmaproteiner, framför allt albumin. Bindningen till plasmaproteiner är mättnadsbar, vilket medför att den obundna fraktionen ökar när totalkoncentrationen av fosfenytoin ökar. Fosfenytoin tränger ut fenytoin från proteinbindningsställena. Distributionsvolymen för fosfenytoin ökar med ökad dos och tillförselhastighet och är mellan 4,3 och 10,8 liter.

Metabolism och utsöndring:

Vid hydrolys av fosfenytoin till fenytoin bildas två metaboliter, fosfat och formaldehyd. Formaldehyd omvandlas därefter till format, vilket i sin tur metaboliseras genom en folatberoende mekanism. Fosfat och formaldehyd (format) kan ha biologiska effekter av betydelse. Dessa uppträder dock normalt vid koncentrationer som är avsevärt högre än de som uppkommer när Pro-Epanutin administreras enligt doseringsrekommendationerna.

Halveringstiden för omvandling av fosfenytoin till fenytoin är cirka 15 minuter. Hur omvandlingen av fosfenytoin går till har inte fastslagits men fosfataser spelar troligen en viktig roll. Varje mmol fosfenytoin metaboliseras till 1 mmol fenytoin, fosfat och format.

Fosfenytoin utsöndras inte i urinen.

Farmakokinetik för fenytoin (efter tillförsel av Pro-Epanutin)

Kinetiken för fenytoin efter intravenös tillförsel av Pro-Epanutin är komplex. När läkemedlet användes i akuta situationer (t.ex. status epilepticus) kan administrationshastigheten vara avgörande för den kliniska effekten. Man har empiriskt bestämt en infusionshastighet för Pro-Epanutin som gör fenytoin tillgängligt i samma mängd och med samma hastighet som vid en infusion av 50 mg fenytoinnatrium/minut. Eftersom fosfenytoin absorberas och omvandlas fullständigt till fenytoin efter intramuskulär administrering blir plasmakoncentrationen av fenytoin praktiskt taget densamma som efter oral fenytoin-tillförsel. Därmed kan de två administreringsvägarna anses utbytbara och tillförlitlig bolusdos erhållas vid intramuskulär administrering.

Nedanstående tabell visar farmakokinetiska parametrar för fosfenytoin och fenytoin efter intravenös och intramuskulär administrering av Pro-Epanutin.

Farmakokinetiska parametrar (medelvärden) uppdelade efter administreringsväg

Adm. väg	Dos mg FE	Dos mg FE/kg	Infusion-hastighetm g FE/min	Fosfenytoin			Totalt fenytoin		Obundet fenytoin	
				C _{max} mikrog/ml	T _{max} timme	t ^{1/2} minut	C _{max} mikrog/ml	T _{max} timme	C _{max} mikrog/ml	T _{max} timme
i.m.	855	12,4	--	18,5	0,61	41,2	14,3	3,23	2,02	4,16
i.v.	1 200	15,6	100	139	0,19	18,9	26,9	1,18	2,78	0,52
i.v.	1 200	15,6	150	156	0,13	20,5	28,2	0,98	3,18	0,58

Dos = fosfenytoindos (fenytoinnatriumekvivalenter [mg FE] eller fenytoinnatriumekvivalenter per kg [mg FE/kg]).

Infusionshastighet = infusionshastigheten för fosfenytoin (mg fenytoinnatriumekvivalenter/minut [mg FE/minut]).

C_{\max} = maximum plasmakoncentration (mikrog/ml).

T_{\max} = tid till C_{\max} (timmar).

$t^{1/2}$ = terminal halveringstid (minuter).

Absorption / Biotillgänglighet:

Fosfenytoin omvandlas snabbt och fullständigt till fenytoin efter intravenös eller intramuskulär administrering av Pro-Epanutin. Därmed är biotillgängligheten för fenytoin densamma efter administrering av Pro-Epanutin som efter parenteral administrering av fenytoin.

Distribution:

Fenytoin är höggradigt bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin, om än i lägre grad än fosfenytoin. I frånvaro av fosfenytoin är cirka 12% av allt fenytoin i plasma obundet inom det terapeutiska koncentrationsområdet. Fosfenytoin tränger bort fenytoin från proteinbindningsställena vilket ökar den obundna fraktionen av fenytoin (upp till 30% obundet) under den tid som det tar för omvandlingen av fosfenytoin till fenytoin (ungefär 0,5 till 1 timme efter infusionens slut).

Distributionsvolymen för fenytoin är mellan 24,9 och 36,8 liter.

Metabolism och utsöndring:

Fenytoin som bildats från tillfört Pro-Epanutin undergår omfattande metabolism i levern och utsöndras i urinen huvudsakligen som 5-(p-hydroxy-fenyl)-5-fenylhydantoin och dess glukuronid; små mängder oförändrat fenytoin (1–5% av Pro-Epanutin-dosen) återfinns i urinen. Metabolismen av fenytoin i levern är mättnadsbar. Efter intravenösa engångsdoser av Pro-Epanutin på mellan 400 och 1 200 mg FE varierar AUC för totalt och obundet fenytoin mer än vad som kan förklaras av skillnaden i dos. Efter sådana doser Pro-Epanutin är de genomsnittliga halveringstiderna för totalt fenytoin 12,0 till 28,9 timmar. Detta överensstämmer med halveringstiderna för motsvarande doser av parenteralt fenytoin och visar en tendens att bli längre vid högre plasmakoncentrationer av fenytoin.

Patientfaktorer

Patienter med njur- eller leversjukdom:

Fosfenytoin omvandlas snabbare till fenytoin hos patienter med njursjukdom eller leversjukdom än hos övriga patienter eftersom proteinbindningen minskar på grund av lågt serumalbumin vid dessa sjukdomstillstånd. Graden av omvandling till fenytoin påverkas inte. Fraktionen av obundet fenytoin är förhöjd hos patienter med njur- eller leversjukdom, samt hos patienter med hypoalbuminemi. Koncentrationen av obundet fenytoin kan vara förhöjd hos patienter med hyperbilirubinemi. Fenytoin-metabolismen kan vara nedsatt hos patienter med nedsatt leverfunktion vilket leder till förhöjda plasmanivåer av fenytoin (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter:

Patientens ålder har ingen större betydelse för kinetiken av fosfenytoin.

Fenytoin-clearance tenderar att minska med stigande ålder och är 20% lägre hos patienter över 70 år jämfört med patienter mellan 20 och 30 år (se avsnitt 4.2).

Könsskillnader:

Farmakokinetiken för fosfenytoin och fenytoin är densamma hos män och kvinnor.

Pediatrisk population:

Begränsade studier på barn (5–10 år) som fått Pro-Epanutin visar att fosfenytoin- och fenytoin-koncentrationskurvorna överensstämmer med de som uppmäts hos vuxna patienter som fått jämförbara doser mg FE/kg kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet av fosfenytoin är kvalitativt och kvantitativt överensstämmande med fenytoin vid jämförbara doser.

Carcinogenicitetsstudier med fosfenytoin saknas. Eftersom fosfenytoin är en prodrug till fenytoin kan resultaten av carcinogenicitetsstudier med fenytoin extrapoleras. Carcinogenicitetsstudier på möss har visat en ökad förekomst av levercellstumörer vid plasmakoncentrationer av fenytoin som var i närheten av det terapeutiska området. Liknande studier på råttor har visat en inkonsekvent ökning av levercellstumörer. Det är oklart om dessa fynd har någon klinisk betydelse.

Genotoxicitetsstudier *in vitro* visade att fosfenytoin inte var mutagent i bakterieceller eller däggdjursceller. Fosfenytoin är klastogent *in vitro*, men inte *in vivo*.

Fostertoxicitet, utvecklingstoxicitet och teratogenicitet förekom hos avkomman från råttor som fått fosfenytoin före och under parning, dräktighet och digivning. Inga utvecklingseffekter observerades hos avkomman från dräktiga kaniner som fått fosfenytoin. Missbildningar har rapporterats hos avkomman från dräktiga kaniner som fått fenytoin. Perinatale/postnatale effekter hos råttor omfattade minskad tillväxt hos avkomman samt beteendetoxicitet. Fosfenytoin hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor. Hos honor observerades förändrade ägglossningscykler, förlängd dräktighet och fördröjd parning.

Lokal irritation efter i.v. eller i.m. administrering eller oavsiktlig perivenös administrering var mindre allvarlig med fosfenytoin än med fenytoin, och var i allmänhet jämförbar med det som sågs efter injektion av vehikeln. Fosfenytoins förmåga att ge intraartiell irritation har ej utvärderats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Vatten för injektionsvätskor
- Trometamolbuffert
- Saltsyra (för pH justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Obruten förpackning kan förvaras i rumstemperatur (8 °C – 25 °C) i högst 24 timmar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml och 10 ml obehandlade typ 1 glasflaskor (innehållande 2 respektive 10 ml lösning) med Fluorotec-överdragen propp, aluminiumkapsyl med flip-off-lock.

Förpackningsstorlekar:

Kartonger: 5 x 2 ml, 10 x 2 ml eller 25 x 2 ml

Flerpack: 10 x (5 x 2 ml) (totalt 50 injektionsflaskor)

Kartonger: 5 x 10 ml eller 10 x 10 ml

Flerpack: 5 x (5 x 10 ml) (totalt 25 injektionsflaskor)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före intravenös infusion ska Pro-Epanutin spädas med glukoslösning 5 % eller natriumkloridlösning 0,9 % till en färdig koncentration av 1,5–25 mg FE/ml (se avsnitt 4.2 för spädningsanvisning). Efter utspädning är Pro-Epanutin endast lämpligt för omedelbar användning.

Endast för engångsbruk. Efter brytning ska oanvänt läkemedel kasseras.

Flaskor som innehåller partiklar ska inte användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13578

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.7.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 4.2.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.03.2022