



PRODUKTRESUMÉ

for

Pro-Epanutin, injektionsvæske/koncentrat til infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
20017

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Pro-Epanutin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fosphenytoinnatrium er et prodrug som er beregnet til parenteral administration. Dets aktive metabolit er phenytoin. 1,5 mg fosphenytoindinatrium svarer til 1 mg phenytoinnatrium og udtrykkes som 1 mg phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ). Mængden og koncentrationen angives altid som mg PÆ.

1 ml Pro-Epanutin indeholder 75 mg fosphenytoindinatrium (svarende til 50 mg phenytoinnatrium) (se pkt. 4.2).

Pro-Epanutin findes som hætteglas med 10 ml eller 2 ml.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 500 mg PÆ.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 100 mg PÆ.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske/koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pro-Epanutin er en klar, farveløs til lys gul steril opløsning, der er tilsat trometamol-buffer. pH er justeret til 8,6-9,0 med saltsyre.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pro-Epanutin er indiceret til voksne og børn på 5 år og derover:

- kontrol af status epilepticus af den tonisk-kloniske (grand mal) art (se pkt. 4.2),
- forebyggelse og behandling af anfald, som forekommer i forbindelse med neurokirurgisk indgreb og/eller hovedtraume,
- erstatning af oral phenytoin, hvis oral indgift ikke er mulig og/eller er kontraindiceret.

4.2 Dosering og administration

Vigtig bemærkning: I al produktinformation vedrørende Pro-Epanutin er mængden og koncentrationen af fosphenytoin altid udtrykt ved phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ). Dette er gjort, for at undgå at skulle udføre molekylvægtbaserede justeringer, når man skal omregne fra fosphenytoin til phenytoinnatriumdoser. Pro-Epanutin skal altid udskrives og dispenseres som phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ). Bemærk dog, at administration af fosphenytoin adskiller sig væsentligt fra administration af parenteral phenytoinnatrium (se pkt. 4.4).

Phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ)

1,5 mg fosphenytoindinatrium svarer til 1 mg phenytoinnatrium og udtrykkes som 1 mg phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ) (se pkt. 4.4).

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 500 mg PÆ.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 100 mg PÆ.

Administration

Pro-Epanutin kan indgives som intravenøs (i.v.) infusion eller som intramuskulær (i.m.) injektion.

Den intramuskulære administrationsvej skal overvejes hos voksne patienter, når der ikke er et akut behov for at kontrollere anfald. Hvis hurtig indgivelse af phenytoin er det primære mål, er iv infusion af Pro-Epanutin at foretrække, da terapeutiske plasmakoncentrationer med phenytoin opnås hurtigere efter i.v. administration sammenlignet med i.m. administration.

Pro-Epanutin bør ikke indgives i.m. i akutte situationer såsom status epilepticus.

I.m. injektion anbefales ikke til børn.

Produkter med synlige partikler eller misfarvning må ikke anvendes.

Pro-Epanutin er beregnet til kortvarig parenteral administration og er ikke blevet undersøgt i perioder længere end 5 dage.

Dosering

Intravenøs infusion

Ved i.v. infusion skal Pro-Epanutin fortyndes i 5 % glucose eller 0,9 % natriumkloridopløsning. Koncentrationen skal ligge i området 1,5-25 mg PÆ/ml.

På grund af risikoen for hypotension er den anbefalede indgiftshastighed ved iv infusion i rutinemæssige kliniske situationer 50-100 mg PÆ/minut. Selv i akutte situationer bør den **ikke overstige 150 mg PÆ/minut**. Det anbefales at anvende et udstyr til kontrol af infusionshastigheden.

Eksempler på beregning af dosering, fortynding og infusionstid fremgår af tabel 1-10.

Det er vigtigt, at elektrokardiogram, blodtryk og respiratorisk funktion løbende monitoreres under hele infusionen. Patienten skal også observeres i den periode, hvor de maksimale plasmakoncentrationer af phenytoin forekommer. De forekommer ca. 30 minutter efter afslutningen af Pro-Epanutin infusionerne.

Kardielt genoplivningsudstyr skal være tilgængeligt (se pkt. 4.4).

Jf. tabel 1-10 for eksempler på dosering, fortynding samt beregninger af infusionstid			
Patienter	Indikation		Doseringstabel
Voksne	Status epilepticus	Bolusdosis	Tabel 1
	Status epilepticus	Vedligeholdelsesbehandling	Tabel 2
	Behandling eller forebyggelse af anfald	Bolusdosis	Tabel 3
	Behandling eller forebyggelse af anfald	Vedligeholdelsesbehandling	Tabel 4
	Midlertidig substitution af oral phenytoinbehandling		Tabel 5
Børn (5 år og derover)	Status epilepticus	Bolusdosis	Tabel 6
	Status epilepticus	Vedligeholdelsesbehandling	Tabel 7
	Behandling eller forebyggelse af anfald	Bolusdosis	Tabel 8
	Behandling eller forebyggelse af anfald	Vedligeholdelsesbehandling	Tabel 9
	Midlertidig substitution af oral phenytoinbehandling		Tabel 10

DOSERING TIL VOKSNE

(For dosisreduktion hos ældre eller patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, se vejledning i slutningen af dette afsnit.)

STATUS EPILEPTICUS

I.m. indgift af Pro-Epanutin anbefales ikke ved behandling af status epilepticus.

Bolusdosis

For at opnå hurtig anfaldskontrol hos patienter med vedvarende anfaldsaktivitet skal i.v. diazepam eller lorazepam indgives inden indgift af Pro-Epanutin.

Bolusdosis af Pro-Epanutin er 15 mg PÆ/kg indgivet som én enkelt dosis ved i.v. infusion.

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for bolusdosis til voksne):

100-150 mg PÆ/min (må ikke overstige 150 mg PÆ/minut selv i den akutte situation).

Infusionstider er angivet i tabel 1.

Hvis indgift af Pro-Epanutin ikke standser anfaldene, skal anvendelsen af andre antikonvulsiva overvejes.

Tabel 1 viser doseringsinformation for bolusdosis ved status epilepticus hos voksne.

TABEL 1 STATUS EPILEPTICUS BOLUSDOSIS (VOKSNE)					
Eksempler på i.v. bolusdosis på 15 mg PÆ[†]/kg, og anbefaling til fortynding (til 25 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal hastighed på 150 mg PÆ/min) i forhold til legemsvægt					
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel (5 % glucose eller 0,9 % natriumklorid) til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Minimum infusionstid (minutter) til maksimal infusionshastighed på 150 mg PÆ/minut
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage		
100	1500	3	30	30	10
95	1425	3	28,5	28,5	9,5
90	1350	3	27	27	9
85	1275	3	25,5	25,5	8,5
80	1200	3	24	24	8
75	1125	3	22,5	22,5	7,5
70	1050	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

[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter
Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.

Vedligeholdelsesbehandling

Den anbefalede initiale vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin på 4-5 mg PÆ/kg/dag kan gives som én dosis eller fordeles på 2 doser og kan gives som iv infusion eller i.m. injektion. Den initiale samlede daglige dosis må ikke overstige 4-5 mg PÆ/kg/dag. Efter indgift af bolusdosis, skal vedligeholdelsesdosis typisk startes ved næste doseringsinterval. F.eks. hvis doseringsintervallet er hver 12. time skal den første vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin indgives 12 timer efter indgift af bolusdosis.

Vedligeholdelsesdosis skal justeres afhængig af patientrespons og de lave plasmakoncentrationer af phenytoin (se afsnittet **Terapeutisk præparatmonitorering**).

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for vedligeholdelsesdosis til voksne):

50-100 mg PÆ/minut (**må ikke overstige 100 mg PÆ/minut**). Infusionstider er angivet i tabel 2.

Overgang til vedligeholdelsesbehandling med oral phenytoin bør foretages, når det er hensigtsmæssigt.

Tabel 2 viser doseringsinformation for vedligeholdelsesdosis ved status epilepticus hos voksne.

TABEL 2 VEDLIGEHOLDELSESDOSIS VED STATUS EPILEPTICUS (VOKSNE)						
Eksempler på maksimale i.v. vedligeholdelsesdoser på 5 mg PÆ [†] /kg, anbefalinger til fortynding* (til 25 mg PÆ/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 100 mg PÆ/ minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5 % glucose eller 0,9 % natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter) til maksimal infusionshastighed på 100 mg PÆ/minut
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/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

*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter
 Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.

Behandling eller forebyggelse af anfald

Bolusdosis

Bolusdosis af Pro-Epanutin er 10-15 mg PÆ/kg indgivet som enkeltdosis i.v. infusion eller i.m. injektion.

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for bolusdosis til voksne):

50-100 mg PÆ/minut (**må ikke overstige 100 mg PÆ/minut**). Infusionstider er angivet i tabel 3.

Tabel 3 viser doseringsinformation for bolusdosis ved behandling eller forebyggelse af anfald hos voksne.

TABEL 3 BOLUSDOSIS VED BEHANDLING ELLER FOREBYGGELSE AF ANFALD (VOKSNE)						
Eksempler på i.v. bolusdosis på 10 mg PÆ[†]/kg og anbefalinger til fortyndinger^a (til 25 mg PÆ/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 100 mg PÆ/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5 % glucose eller 0,9 % natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	
100	1000	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

[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter
^a Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml
Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.

Vedligeholdelsesbehandling

Den anbefalede initiale vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin på 4-5 mg PÆ/kg/dag kan gives som én dosis eller fordeles på 2 doser og kan gives som iv infusion eller i.m. injektion. Den initiale samlede daglige dosis må ikke overstige 4-5 mg PÆ/kg/dag. Efter indgift af bolusdosis, skal vedligeholdelsesdosis typisk startes ved næste doseringsinterval. F.eks. hvis doseringsintervallet er hver 12. time skal den første vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin indgives 12 timer efter indgift af bolusdosis.

Vedligeholdelsesdosis skal justeres afhængig af patientrespons og plasmakoncentrationer af phenytoin (se afsnittet **Terapeutisk præparatmonitorering**).

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for vedligeholdelsesdosis til voksne):

50-100 mg PÆ/minut (**må ikke overstige 100 mg PÆ/minut**). Infusionstider er angivet i tabel 4.

Overgang til vedligeholdelsesbehandling med oral phenytoin bør foretages, når det er hensigtsmæssigt.

Tabel 4 viser doseringsinformation for vedligeholdelsesdosis ved behandling eller forebyggelse af anfald hos voksne.

TABEL 4 VEDLIGEHOLDELSESDOSIS VED BEHANDLING ELLER FOREBYGGELSE AF ANFALD (VOKSNE)						
Eksempler på maksimal i.v. vedligeholdelsesdosis på 5 mg PÆ[†]/kg, anbefaling til fortynding* (til 25 mg PÆ/minut eller 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 100 mg PÆ/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5 % glucose eller 0,9 % natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/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

*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter
Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.

Midlertidig substitution af oral phenytoinnatriumbehandling med Pro-Epanutin

Der skal anvendes den samme samlede daglige PÆ-dosis samt doseringshyppighed som for oral phenytoinnatriumbehandling, der indgives som i.v. infusion eller i.m. injektion.

Terapeutisk præparatmonitorering kan være en hjælp, når der skiftes mellem forskellige produkter og/eller administrationsveje. Doser skal justeres i henhold til patientrespons og de lave plasmakoncentrationer af phenytoin (se afsnittet **Terapeutisk præparatmonitorering**).

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for midlertidig substitution hos voksne):

50-100 mg PÆ/minut (**må ikke overstige 100 mg PÆ/minut**). Infusionstider er angivet i tabel 5.

Tabel 5 viser doseringsinformation ved midlertidig substitution af oral phenytoinnatriumbehandling hos voksne.

TABEL 5 MIDLERTIDIG SUBSTITUTION AF ORAL PHENYTOIN-NATRIUMBEHANDLING (VOKSNE)						
Eksempler på ækvivalente doser og anbefalinger til fortynding* (til 25 mg PÆ[†]/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml), og i.v. infusionstider (ved maksimal hastighed på 100 mg PÆ/minut)						
Dosis (mg phenytoin-natrium)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5 % glucose eller 0,9 % natriumchlorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/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

*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter
 Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.

Dosering til børn

Nyfødte og børn op til 5 år

Sikkerhed og virkning af Pro-Epanutin til børn under 5 år er ikke klarlagt.

Børn over 5 år

Pro-Epanutin må kun indgives til børn (5 år og derover) som i.v. infusion og i samme mg PÆ/kg dosis, som anvendes til voksne. Pro-Epanutindoser til børn er beregnet ud fra den kendte farmakokinetik for Pro-Epanutin hos voksne og hos børn i alderen fra 5-10 år og for parenteral phenytoin hos voksne og børn.

I.m. injektion anbefales ikke til børn.

Vejledning til dosisreduktion hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er anført i slutningen af dette afsnit.

Status Epilepticus

Bolusdosis:

For at opnå hurtig anfaldskontrol hos patienter med vedvarende anfaldsaktivitet skal i.v. diazepam eller lorazepam indgives inden indgift af Pro-Epanutin.

Bolusdosis af Pro-Epanutin er 15 mg PÆ/kg, som indgives som en enkelt dosis i.v. infusion.

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for bolusdosis hos børn):

2-3 mg PÆ/kg/minut (**må ikke overstige 3 mg PÆ/kg/minut eller 150 mg PÆ/minut afhængigt af hvad der er langsomst**). Infusionstider er angivet i tabel 6.

Hvis indgift af Pro-Epanutin ikke standser anfaldene, bør behandling med et andet antikonvulsiva overvejes.

Tabel 6 viser doseringsinformation for bolusdosis ved status epilepticus hos børn.

TABEL 6 STATUS EPILEPTICUS BOLUSDOSIS (BØRN 5 ÅR OG DEROVER)					
Eksempler på i.v. bolusdosis på 15 mg PÆ[†]/kg, og anbefaling til fortynding (til 25 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (på maksimalt 3 mg PÆ/kg/min) i forhold til legemsvægt					
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel (5 % glucose eller 0,9 % natriumklorid) til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Minimum infusionstid (minutter) til maksimal infusionshastighed på 3 mg PÆ/kg/minut
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage		
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

[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter
Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.

Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede initiale vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin på 4-5 mg PÆ/kg/dag kan indgives som én dosis eller fordeles på op til 4 doser og skal gives som i.v. infusion. Den initiale samlede daglige dosis må ikke overstige 4-5 mg PÆ/kg/dag. Efter indgift af bolusdosis, skal vedligeholdelsesdosis typisk startes ved næste doseringsinterval. F.eks. hvis

doseringsintervallet er hver 12. time skal den første vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin indgives 12 timer efter indgift af bolusdosis.

Vedligeholdelsesdoser skal justeres afhængig af patientrespons og de lave plasmakoncentrationer af phenytoin (se afsnittet **Terapeutisk præparatmonitorering**).

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for vedligeholdelsesdosis hos børn):

1-2 mg PÆ/kg/minut (**må ikke overstige 2 mg PÆ/kg/minut eller 100 mg PÆ/minut afhængigt af hvad der er langsomst**). Infusionstider er angivet i tabel 7.

Overgang til vedligeholdelsesbehandling med oral phenytoin bør foretages, når det er hensigtsmæssigt.

Tabel 7 viser doseringsinformation for vedligeholdelsesdosis ved status epilepticus hos børn.

TABEL 7 VEDLIGEHOLDELSESDOSIS VED STATUS EPILEPTICUS (BØRN 5 ÅR OG DEROVER)						
Eksempler på maksimale i.v. vedligeholdelsesdoser på 5 mg PÆ[†]/kg, anbefalinger til fortynding* (til 25 mg PÆ/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel (5 % glucose eller 0,9 % natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/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

*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter
Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.

Behandling eller forebyggelse af anfald

Bolusdosis:

Bolusdosis af Pro-Epanutin er 10-15 mg PÆ/kg, som indgives som en enkeltdosis i.v. infusion.

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for bolusdosis til børn):

1-2 mg PÆ/kg/minut (må ikke overstige 2 mg PÆ/kg/minut eller 100 mg PÆ/minut afhængigt af hvad der er langsomst). Infusionstider er angivet i tabel 8.

Tabel 8 viser doseringsinformation for bolusdosis ved behandling eller forebyggelse af anfald hos børn.

TABEL 8 BOLUSDOSIS VED BEHANDLING ELLER FOREBYGGELSE AF ANFALD (BØRN 5 ÅR OG DEROVER)						
Eksempler på i.v. bolusdosis på 10 mg PÆ[†]/kg og anbefalinger til fortyndinger^a (til 25 mg PÆ/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel (5 % glucose eller 0,9 % natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter) til maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/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

[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter
^a Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml
Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.

Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede initiale vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin på 4-5 mg PÆ/kg/dag kan indgives som én dosis eller fordeles på op til 4 doser og skal gives som i.v. infusion. Den initiale samlede daglige dosis må ikke overstige 4-5 mg PÆ/kg/dag. Efter indgift af bolusdosis, skal vedligeholdelsesdosis typisk startes ved næste doseringsinterval. F.eks. hvis doseringsintervallet er hver 12. time skal den første vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin indgives 12 timer efter indgift af bolusdosis.

Vedligeholdelsesdoser skal justeres afhængig af patientrespons og de lave plasmakoncentrationer af phenytoin (se afsnittet **Terapeutisk præparatmonitorering**).

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for vedligeholdelsesdosis til børn):

1-2 mg PÆ/kg/minut (**må ikke overstige 2 mg PÆ/kg/minut eller 100 mg PÆ/minut afhængigt af hvad der er langsomst**). Infusionstider er angivet i tabel 9.

Overgang til vedligeholdelsesbehandling med oral phenytoin bør foretages, når det er hensigtsmæssigt.

Tabel 9 viser doseringsinformation for vedligeholdelsesdosis ved behandling eller forebyggelse af anfald hos børn.

TABEL 9 VEDLIGEHOLDELSESDOSIS VED BEHANDLING ELLER FOREBYGGELSE AF ANFALD (BØRN 5 ÅR OG DEROVER)						
Eksempler på maksimal i.v. vedligeholdelsesdosis på 5 mg PÆ[†]/kg, anbefaling til fortynding* (til 25 mg PÆ/ minut eller 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5 % glucose eller 0,9 % natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter) til maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/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

*Ved i.v. infusion skal slutkoncentration være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter
Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.

Midlertidig substitution af oral phenytoinnatriumbehandling med Pro-Epanutin

Der skal anvendes den samme samlede daglige PÆ-dosis samt doseringshyppighed som for oral phenytoinnatriumbehandling, der skal indgives som i.v. infusion.

Terapeutisk præparatmonitorering kan være en hjælp, når der skiftes mellem forskellige produkter og/eller administrationsveje. Doser skal justeres i henhold til patientrespons og de lave plasmakoncentrationer af phenytoin (se afsnittet **Terapeutisk præparatmonitorering**).

Anbefalet i.v. infusionshastighed (for midlertidig substitution hos børn):

1-2 mg/PÆ/kg/minut (må ikke overstige 2 mg PÆ/kg/minut eller 100 mg PÆ/minut afhængigt af hvad der er langsomst). Infusionstider er angivet i tabel 10.

Tabel 10 viser doseringsinformation ved midlertidig substitution af oral phenytoin-behandling hos børn.

TABEL 10 MIDLERTIDIG SUBSTITUTION AF ORAL PHENYTOINNATRIUMBEHANDLING (BØRN 5 ÅR OG DEROVER)						
Eksempler på ækvivalente doser og anbefalinger til fortynding* (til 25 mg PÆ[†]/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml), og i.v. infusionstider (ved maksimal hastighed på 2 mg PÆ/kg/minut)						
Dosis (mg phenytoin natrium)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5 % glucose eller 0,9 % natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	
5 mg/kg						til maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut
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

*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter

Ældre patienter

En lavere bolusdosis og/eller infusionshastighed samt lavere eller mindre hyppig vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin kan være nødvendig. Metaboliseringen af phenytoin er en anelse nedsat hos ældre patienter. En reduktion af dosis eller indgiftshastighed på 10-25 % kan overvejes, og nøje klinisk monitorering er nødvendig.

Patienter med renal eller hepatisk sygdom

Bortset fra behandling af status epilepticus, kan en lavere bolusdosis og/eller infusionshastighed samt lavere eller mindre hyppig vedligeholdelsesdosering være nødvendig hos patienter med renal og/eller hepatisk sygdom eller hos personer med hypoalbuminæmi. En reduktion af dosis eller indgiftshastighed på 10-25 % kan overvejes, og nøje klinisk monitorering er nødvendig.

Konversionshastigheden for i.v. Pro-Epanutin til phenytoin kan være forhøjet hos disse patienter. Phenytoinclearance er til gengæld ikke påvirket og ikke-plasmabundne phenytoinkoncentrationer kan være forhøjede. Ikke-plasmabundne phenytoinkoncentrationer kan være forhøjede hos patienter med hyperbilirubinæmi (se pkt. 4.4). Det vil derfor være mere hensigtsmæssigt at måle ikke-plasmabundne phenytoinkoncentrationer i stedet for totalphenytoinkoncentrationer i plasma hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Terapeutisk præparatmonitorering

Forud for fuldstændig konversion kan immunanalytiske teknikker signifikant overvurdere plasmakoncentrationer af phenytoin på grund af krydsreaktivitet med fosphenytoin. Kromatografiske testmetoder (f.eks. HPLC) fastsætter nøjagtigt phenytoinkoncentrationer i biologiske væsker ved tilstedeværelsen af fosphenytoin. Det anbefales, at blodprøver til fastsættelse af phenytoinkoncentration *ikke* tages i mindst 2 timer efter i.v. infusion af Pro-Epanutin eller 4 timer efter i.m. injektion af Pro-Epanutin.

Optimal anfaldskontrol uden kliniske tegn på toksicitet forekommer for det meste ved totale plasmakoncentrationer af phenytoin på 10-20 mg/l (40-80 mikromol/l) eller plasmakoncentrationer af ikke-bundet phenytoin på 1-2 mg/l (4-8 mikromol/l).

Fastholdelse af plasmakoncentrationer af phenytoin over det optimale område kan give tegn på akut toksicitet (se pkt. 4.4.).

Biotilgængeligheden af phenytoin-kapsler er ca. 90 % efter oral indgift. Biotilgængeligheden af phenytoin, givet som Pro-Epanutin, er 100 %, både ved i.m. og i.v. indgift. Derfor kan plasmakoncentrationer af phenytoin stige ved substitution af oral behandling med phenytoinnatrium med i.m. eller i.v. indgift af Pro-Epanutin. Det er imidlertid ikke nødvendigt at justere initialdoserne ved substitution af oral phenytoin med Pro-Epanutin eller vice versa.

Terapeutisk præparatmonitorering kan anvendes, når der skiftes mellem produkter og/eller administrationsveje.

4.3 Kontraindikationer

Pro-Epanutin er kontraindiceret hos patienter, som er overfølsomme over for fosphenytoinnatrium, phenytoin eller andre hydantoiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Parenteral phenytoin påvirker den ventrikulære automaticitet. Pro-Epanutin er derfor kontraindiceret hos patienter med sinus bradykardi, sinoatrialt blok, AV-blok 2. og 3. grad og Adams-Stokes' syndrom.

Akut intermitterende porphyria.

Samtidig indgift af delavirdin og Pro-Epanutin er kontraindiceret på grund af potentielt tab af virologisk respons og mulig resistens over for delavirdin eller hele klassen af non-nukleosid-RT-hæmmere (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ)

Pro-Epanutin er et prodrug som er beregnet til parenteral administration. Dets aktive metabolit er phenytoin. 1,5 mg fosphenytoindinatrium svarer til 1 mg phenytoinnatrium og udtrykkes som 1 mg phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ). Mængden og koncentrationen angives altid som mg PÆ.

Intravenøs (i.v.) infusionshastighed

Voksne:

Pro-Epanutin skal administreres iv med en hastighed der ikke overstiger 150 mg PÆ/min, på grund af risiko for kardiovaskulær toksicitet (se pkt. 4.2).

Børn (5 år og derover):

Pro-Epanutin skal administreres i.v. med en hastighed der ikke overstiger 3 mg PÆ/kg/minut eller 150 mg PÆ/minut afhængigt af hvad der er langsomst, på grund af risiko for kardiovaskulær toksicitet (se pkt. 4.2).

Bemærk at administration af Pro-Epanutin adskiller sig væsentligt fra administration af parenteral phenytoinnatrium.**Fejldosering**

Fejldosering med Pro-Epanutin har medført, at patienter har fået forkert dosis af Pro-Epanutin. Pro-Epanutin markedsføres både i 2 ml og 10 ml hætteglas med en koncentration på 50 mg PÆ/ml. Et 2 ml hætteglas indeholder 100 mg PÆ og et 10 ml hætteglas indeholder 500 mg PÆ. Der er set fejl, hvor koncentrationen angivet på hætteglasset (50 mg PÆ) blev fejlfortolket således at man troede at det totale indhold af hætteglasset var 50 mg PÆ, hvilket vil resultere i en fordobling eller tidobling af Pro-Epanutindosis.

Der er set andre tilfælde med fejldosering, herunder navneforvekslinger, klargøringsfejl, infusions-/administrationsfejl og forkert udregning af dosis. I nogle tilfælde var overdosering forbundet med dødsfald, også hos børn under 5 år.

For at mindske forvirring skal dosis af Pre-Epanutin altid udtrykkes som mg phenytoinækvivalenter (mg PÆ) (se pkt. 4.2). Det skal sikres, at det passende volumen Pro-Epanutin udtages af hætteglasset, når administrationen af medicinen forberedes. Omhyggelig forberedelse kan forhindre at nogle af disse fejl i forbindelse med brugen opstår.

Patientmonitorering

Det er vigtigt, at ekg, blodtryk og vejtrækningsfunktion monitoreres under hele infusionen. Patienten skal også overvåges i hele perioden, hvor der ses maksimal plasmakoncentration af phenytoin. Dette er ca. 30 min. efter endt infusion af Pro-Epanutin. Kardielt genoplivningsudstyr skal være tilgængeligt.

Kardiovaskulær virkning

Pro-Epanutin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med hypotension og svær myokardieinsufficiens. Der er rapporteret om svære kardiovaskulære reaktioner som omfatter atriell og ventrikulær ledningsdepression, ventrikelflimren, asystoli og dødsfald efter indgift af phenytoin og fosphenytoin. Hypotension kan også forekomme efter intravenøs indgift af høje doser og/eller høje infusionshastigheder af Pro-Epanutin, selv indenfor den anbefalede dosering og doseringshastighed. Reduktion af doseringshastigheden eller afbrydelse af dosis kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Der er set alvorlige kardielle komplikationer hos ældre, børn (specielt spædbørn) eller alvorligt syge patienter efter administration af fosphenytoin. Der er også set kardielle bivirkninger hos voksne og børn uden underliggende hjertesygdom eller comorbiditeter ved anbefalede doser og infusionshastigheder. Der skal derfor altid foretages omhyggelig monitorering af hjerte- og lungefunktioner, når der gives intravenøs fosphenytoin-bolusdosis.

Patienter med en akut cerebrovaskulær tilstand kan have øget risiko for hypotension og kræver meget intensiv monitorering.

Absenceanfald

Phenytoin er ikke effektivt ved absencer. Medicinsk kombinationsbehandling anbefales, hvis tonisk-kloniske anfald finder sted samtidig med absencer.

Anfald fremkaldt af behandlingsophør/Status epilepticus

Pludselig afbrydelse af antiepileptisk behandling kan øge anfaldsfrekvensen og kan føre til status epilepticus.

Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for fosphenytoin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

Lokal toksicitet (inklusive Purple Glove Syndrome)

Der er også set ødem, misfarvning og smerter distalt fra injektionsstedet (kaldt "Purple Glove Syndrome") efter perifer i.v. injektion af fosphenytoin. Dette kan være forbundet med ekstravasation. Det kan være, at symptomerne ikke ses før flere dage efter injektionen. Selvom symptomerne kan forsvinde uden behandling, er der set tilfælde af hudnekrose og iskæmi i lemmerne, der nødvendiggjorde kirurgisk behandling og i sjældne tilfælde amputation.

Overfølsomhedssyndrom/Lægemedelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (HSS/DRESS)

Der er set overfølsomhedssyndrom (Hypersensitivity Syndrome (HSS)) eller lægemedelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)) hos patienter, der har fået antikonvulsiva, herunder phenytoin og fosphenytoin. Nogle af disse tilfælde har været fatale eller livstruende.

HSS/DRESS viser sig typisk, men ikke altid, som feber, udslæt og/eller lymfadenopati forbundet med andre organ-lidelser f.eks. hepatitis, nefritis, hæmatologiske abnormaliteter, myokarditis, myositis eller pneumonitis. De initiale symptomer kan ligne akut viral infektion. Andre manifestationer omfatter arthralgi, gulsot, hepatomegali, leukocytose og eosinofili. Symptomer vil typisk forekomme inden for de første 2-4 uger af behandlingen, men er også set hos patienter, der havde fået antikonvulsiva i 3 måneder eller længere. Hvis sådanne tegn eller symptomer opstår bør patienten undersøges øjeblikkeligt. Fosphenytoin bør seponeres, hvis der ikke kan påvises en alternativ ætiologi for tegn og symptomer.

Visse patienter har højere risiko for at udvikle HSS/DRESS, herunder sorte, patienter der tidligere har haft dette syndrom (med phenytoin, fosphenytoin eller andre antikonvulsiva),

patienter med dette syndrom i familien og immunsupprimerede patienter. Syndromet ses i mere alvorlig grad hos tidligere sensibiliserede personer.

Alvorlige kutane bivirkninger

Fosphenytoin kan forårsage alvorlige bivirkninger i huden (SCARs; *severe cutaneous adverse reactions*), herunder akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og DRESS, der kan være fatalt. Selvom alvorlige hudreaktioner kan opstå uden varsel, bør patienterne være opmærksomme på hududslæt og andre symptomer på HSS/DRESS og bør søge lægehjælp øjeblikkeligt, hvis disse symptomer opstår. Lægen bør informere patienten om, at standse med at tage medicinen, hvis der opstår udslæt. Hvis udslættet er af en mildere type (mæslinge-lignende eller scarlatiniform), kan behandling genoptages, efter udslættet er helt forsvundet. Hvis udslættet opstår igen efter genoptagelse af behandlingen, er yderligere fosphenytoin- eller phenytoinadministration kontraindiceret.

Risikoen for alvorlige hudreaktioner og andre overfølsomhedsreaktioner over for phenytoin kan være højere hos sorte patienter.

Studier med kinesiske patienter har vist en stærk sammenhæng mellem risiko for udvikling af SJS/TEN og forekomst af HLA-B*1502, en arvelig allelisk variant af HLA-B-genet, hos patienter, der tager carbamazepin. Begrænset materiale tyder på, at HLA-B*1502 kan være en risikofaktor for at udvikle SJS/TEN hos patienter af asiatisk oprindelse, der anvender medicin, der kan være forbundet med SJS/TEN, herunder phenytoin. I case-control-studier med genomdækkende associationsundersøgelser hos patienter af taiwansk, japansk, malaysisk og thailandsk oprindelse, er der identificeret en øget risiko for alvorlige kutane bivirkninger hos bærere af CYP2C9*3-varianten med nedsat funktion.

CYP2C9-metabolisme

Phenytoin metaboliseres via CYP450 CYP2C9-enzymet. Patienter, der er bærere af variant CYP2C9*2 eller CYP2C9*3 med nedsat funktion (patienter med intermediær eller ringe metabolisering af CYP2C9-substrater), kan have risiko for øgede plasmakoncentrationer af phenytoin og deraf følgende toksicitet. Hos patienter, der vides af være bærere af allel CYP2C9*2 eller *3, bør det kliniske respons monitoreres tæt, og det kan være nødvendigt at monitorere plasmakoncentrationen af phenytoin.

Litteraturreporter tyder på, at kombinationen af phenytoin, kranial bestråling og gradvis nedtrapning af kortikosteroider kan være forbundet med udvikling af erythema multiforme, og/eller Stevens-Johnsons syndrom og/eller toksisk epidermal nekrolyse.

DRESS er en alvorlig overfølsomhedsreaktion på lægemidler og viser sig som, hududslæt, feber, hævede lymfekirtler og påvirkning af indre organer. Der er set tilfælde af DRESS hos patienter, der fik phenytoin.

Angioødem

Der er set angioødem hos patienter, der blev behandlet med phenytoin og fosphenytoin. Behandling med fosphenytoin skal øjeblikkeligt seponeres, hvis der ses symptomer på angioødem, f.eks. hævelser i ansigtet, periorale område og øvre luftveje.

Leverskade

Phenytoin omdannes hovedsageligt i leveren.

Der er set tilfælde på toksisk hepatitis og leverskade ved behandling med phenytoin og kan i sjældne tilfælde være fatalt.

Der er set tilfælde af akut hepatotoksicitet ved behandling med phenytoin, herunder sjældne tilfælde med akut leversvigt. Disse tilfælde ses typisk inden for de første 2 måneder af behandlingen og kan være forbundet med HSS/DRESS. Patienter med nedsat leverfunktion, ældre patienter eller alvorligt syge kan vise tidlige tegn på toksicitet.

Det kliniske forløb af akut phenytoin-hepatotoksicitet varierer fra hurtig restitution til død. Fosphenytoin skal omgående seponeres hos patienter med akut hepatotoksicitet og må ikke genadministreres.

Risiko for hepatotoksicitet og andre overfølsomhedsreaktioner over for phenytoin kan være forhøjet hos sorte patienter.

Hæmatopoietisk system

Hæmatopoietiske komplikationer, herunder nogle fatale, er undertiden set i forbindelse med indgift af phenytoin. Disse omfatter trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni, agranulocytose og pancytopeni med eller uden knoglemarvsdepression (se pkt. 4.8).

Lymfadenopati (lokal eller generaliseret) herunder benign lymfeknudehyperplasi, pseudolymfom, lymfom og Hodgkins sygdom er set efter indgift af phenytoin, selv om en årsags- og virkningsrelation ikke er påvist. Det er derfor vigtigt at udelukke andre former for lymfeknudepatologi, inden behandlingen med Pro-Epanutin afbrydes.

Lymfeknudebeskadigelse kan forekomme med eller uden symptomer og tegn, som minder om HSS/DRESS, der er beskrevet ovenfor. I alle tilfælde af lymfadenopati er langtidsopfølgning indiceret, og der skal gøres alt for at opnå anfaldskontrol ved hjælp af andre antiepileptika.

Akut toksicitet

Konfusionstilstande kaldet "delirium", "psykose" eller "encefalopati" eller sjældent irreversibel cerebral dysfunktion kan forekomme, hvis plasmakoncentrationerne af phenytoin fastholdes over det optimale terapeutiske område. Plasmakoncentrationerne af phenytoin skal bestemmes ved det første tegn på akut toksicitet (se pkt. 4.2). Hvis plasmakoncentrationerne af phenytoin er for høje, skal Pro-Epanutindosis nedsættes. Hvis symptomerne varer ved, skal indgiften af Pro-Epanutin afbrydes.

Renal eller hepatisk sygdom

Pro-Epanutin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med renal og/eller hepatisk sygdom eller patienter med hypoalbuminæmi.

På grund af en øget mængde ikke-bundet phenytoin hos patienter med renal eller hepatisk sygdom, eller hos patienter med hypoalbuminæmi, skal fortolkning af totale phenytoinplasmakoncentrationer foretages med forsigtighed, da det ikke nødvendigvis reflekterer den farmakologisk aktive koncentration af ikke-bundet phenytoin. Koncentrationen af ikke-bundet phenytoin kan være forhøjet hos patienter med hyperbilirubinæmi. Det vil derfor være mere passende, at anvende koncentrationen af ikke-bundet phenytoin hos disse patienter. (se pkt. 4.2 og 5.2). Dosisændringer kan være nødvendige hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, ældre patienter eller alvorligt syge patienter (se pkt. 4.2). Disse patienter vil muligvis tidligt vise tegn på phenytointoksicitet eller øget sværhedsgrad af bivirkninger som følge af ændringer i farmakokinetikken for Pro-Epanutin og phenytoin.

Den mængde fosfat, som stammer fra Pro-Epanutin er 0,0037 mmol fosfat/mg fosphenytoindinatrium. Forsigtighed tilrådes ved indgift af Pro-Epanutin til patienter, hvor fosfatrestriktion er nødvendig, f.eks. personer med svær nyreinsufficiens.

Sensoriske forstyrrelser

Generelt forekommer disse hos 13 % af de patienter, som udsættes for Pro-Epanutin. Forbigående kløe, brænden, varme eller prikken i lysken under og kort tid efter i.v. infusion af Pro-Epanutin kan forekomme. Disse sanseindtryk svarer ikke til tegn på en allergisk reaktion og kan undgås eller mindskes ved at anvende en langsommere i.v. infusionshastighed eller ved midlertidigt at standse infusionen.

Diabetes

Phenytoin kan hæve blodglukosekoncentrationerne hos diabetespatienter.

Alkoholindtagelse

Akut alkoholindtagelse kan øge plasmakoncentrationerne af phenytoin, hvorimod kronisk alkoholindtagelse kan reducere plasmakoncentrationerne af phenytoin.

Kvinder i den fødedygtige alder

Pro-Epanutin kan skade fostret, når det administreres til gravide kvinder. Prænatal eksponering for phenytoin kan øge risikoen for medfødte misdannelser og andre udviklingsfejl (se pkt. 4.6).

Pro-Epanutin indeholder natrium

Når den totale mængde natrium beregnes skal enhver fortynding af fosphenytoindinatriumopløsning med natriumchlorid medregnes (se pkt. 6.6).

Fosphenytoindinatrium injektionsvæske 75 mg/ml indeholder 8,5 mg natrium pr. ml.

Pro-Epanutin fås i hætteglas med 10 ml og 2 ml.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 85 mg natrium, svarende til 4,25 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 17 mg natrium, svarende til 0,85 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemedelinteraktioner som kan forekomme efter indgift af Pro-Epanutin er de samme som dem, der kan forventes at forekomme med de præparater, som man ved, interagerer med phenytoin. Phenytoinmetabolismen kan mættes og andre præparater som benytter samme metaboliseringsvej kan ændre plasmakoncentrationen af phenytoin. Der findes mange præparater, som kan øge eller reducere plasmakoncentrationen af phenytoin. Ligeledes kan phenytoin påvirke metabolismen af en række andre præparater på grund af dets potente enzyminducerende potentiale. Bestemmelse af plasmakoncentrationen af phenytoin er især nyttig ved mistanke om eventuelle lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.2).

Såvidt man ved, er der ingen præparater, der påvirker omdannelsen af fosphenytoin til phenytoin.

Phenytoin er i høj grad bundet til plasmaproteiner og er tilbøjelig til kompetitiv fortrængning. Præparater med høj binding til albumin kan også øge den ikke-bundne fosphenytoinfraktion og dermed øge omdannelseshastigheden af fosphenytoin til phenytoin. Phenytoin metaboliseres hovedsagelig af de hepatiske cytokrom P450 CYP2C9 og CYP2C19-enzymmer

Hæmning af phenytoinmetaboliseringen kan medføre signifikante stigninger i plasmakoncentrationen af phenytoin og kan øge risikoen for phenytointoksicitet. Phenytoin er også en potent induktor af hepatiske lægemiddelmetaboliserende enzymer og kan reducere plasmakoncentrationerne af lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

Følgende lægemiddelinteraktioner er de mest almindeligt forekommende lægemiddelinteraktioner med phenytoin:

Lægemidler der kan øge serumkoncentrationen af phenytoin samt mulig mekanisme:

Lægemiddelstof^a	Mekanisme
Antineoplastiske midler (fluorouracil) Azoler (antimykotika; ketoconazol, itraconazol, fluconazol, miconazol) Capecitabin Fluvastatin Glibenclamid Sulfaphenazol	CYP2C9 hæmning
Felbamat Oxcarbazepin Topiramat	CYP2C19 hæmning
Azapropazon Fluvoxamin Nifedipin Sertralin Ticlopidin Tolbutamid Voriconazol	CYP2C9/2C19 hæmning
Akut alkoholindtag Amiodaron Amphotericin B Chloramphenicol Diltiazem (høje doser) Disulfiram Fluoxetin H ₂ -antagonister (cimetidin) Halotan Isoniazid Methylphenidat Omeprazol Phenothiaziner Phenylbutazon Salicylater Natriumvalproat Succinamider (ehtosuximid) Sulfonamider (sulfadiazine, sulfamethizol, sulfamethoxazol-	Ukendt mekanisme

Lægemiddelstof ^a	Mekanisme
trimethoprim) Tacrolimus Trazodon Viloxazin Østrogener	
^a Dette er ikke en udtømmende oversigt. Der henvises til den individuelle præparatbeskrivelse.	

Lægemidler der kan nedsætte plasmakoncentrationen af phenytoin samt mulig mekanisme:

Lægemiddelstof ^a	Mekanisme
Rifampicin	CYP2C9/2C19 induktion
Antineoplastiske midler (bleomycin, carboplatin, cisplatin, doxorubicin, methotrexat) Diazoxid Folinsyre Fosamprenavir Kronisk alkoholmisbrug Nelfinavir ^b Perikon Ritonavir Theophyllin Vigabatrin	Ukendt mekanisme
^a Dette er ikke en udtømmende oversigt. Der henvises til den individuelle præparatbeskrivelse.	
^b Samtidig behandling med nelfinavir tabletter (1,25 mg 2 gange dagligt) og phenytoin kapsler (300 mg 1 gang dagligt) ændrede ikke plasmakoncentrationen af nelfinavir. Samtidig behandling med nelfinavir reducerede derimod AUC-værdier for phenytoin (total) og frit phenytoin med hhv. 29 % og 28 %. Plasmakoncentrationerne af phenytoin bør monitoreres under samtidig behandling med nelfinavir.	

Lægemidler der kan øge eller nedsætte plasmakoncentrationen af phenytoin samt mulig mekanisme:

Lægemiddelstof ^a	Mekanisme
Antineoplastiske midler Carbamazepin Chlordiazepoxid Ciprofloxacin Diazepam Phenobarbital Phenothiaziner Natriumvalproat ^b Valproinsyre ^b Visse antacida	Ukendt mekanisme
^a Dette er ikke en udtømmende oversigt. Der henvises til den individuelle præparatbeskrivelse.	
^b Natriumvalproat og valproinsyre er lignende lægemidler. Termen valproat bruges til at repræsentere disse lægemidler.	

Lægemidler der kan få ændret serumkoncentrationer og/eller virkning af phenytoin samt mulig mekanisme:

Lægemiddelstof ^a	Mekanisme
Antineoplastiske midler (f.eks. teniposid) Atorvastatin Carbamazapin Ciclosporin Disopyramid Efavirenz Erythromycin Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Metadon Nelfinavir Neuromuskulære blokkere (pancuronium, vecuronium) Nicardipin Nifedipin Nisoldipin Praziquantel Ritonavir Saquinavir Simvastatin Verapamil	CYP3A4 induktion
Chlorpropamid Fluvastatin	CYP2C9/2C19 induktion
Theophyllin	CYP1A2 induktion
Albendazol Antibakterielle midler (doxycyclin, rifampicin, tetracyclin) Antikoagulantia (warfarin, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) Antimykotika (azoler, posaconazol, voriconazol) Blodpladehæmmere (ticagrelor) Cisatracurium D-vitamin Delavirdin Furosemid Glibenclamid Hormoner (østrogener, orale kontraceptiva) (se pkt. 4.4 og 4.6) Lacosamid Kardiovaskulære midler (digoxin, nimodipin, quinidin) Kortikosteroider Lamotrigin Mexiletin Natriumvalproat ^b Phenobarbital Psykoanaleptika (paroxetin, clozapin, quetiapine) Rocurium Valproinsyre ^b	Ukendt mekanisme
Tenofoviralafenamid	Induktion af P-

Lægemiddelstof ^a	Mekanisme
Afatinib	glykoprotein
^a Dette er ikke en udtømmende oversigt. Der henvises til den individuelle præparatbeskrivelse. ^b Natriumvalproat og valproinsyre er lignende lægemidler. Termen valproat bruges til at repræsentere disse lægemidler.	

Selvom det ikke kan betegnes som en farmakokinetisk interaktion i egentlig forstand, kan tricycliske antidepressiva og phenothiaziner udløse anfald hos følsomme personer og det kan være nødvendigt, at justere Pro-Epanutin-dosis.

Hyperammonæmi ved samtidig brug af valproat

Samtidig behandling med phenytoin og valproat er forbundet med en øget risiko for valproat-associeret hyperammonæmi. Patienter der behandles med disse to lægemidler samtidigt skal monitoreres for tegn og symptomer på hyperammonæmi.

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig behandling med paroxetin eller sertralin og phenytoin kan sænke grænsen for anfald.

Phenytoin kan øge serumglukoseværdier og det kan derfor være nødvendigt, at justere dosis af insulin eller orale antidiabetika (glibenclamid, tolbutamid).

Lægemiddel-/laboratorietest-interaktioner

Phenytoin kan reducere serumkoncentrationerne af T₄. Det kan også give lave resultater i dexamethason- eller metyrapontests. Dette kan være en artefakt. Phenytoin kan føre til øgede blodglukose- eller serumkoncentrationer af alkalisk phosphatase og gammaglutamyltranspeptidase (GGT). Phenytoin kan påvirke blodcalcium- og blodsukkermetaboliseringstests.

Phenytoin kan muligvis sænke folinserniveauet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Generel risiko ved antiepileptika

Alle kvinder i den fødedygtige alder, der anvender antiepileptika, skal så vidt muligt, rådgives om potentielle risici for fostret ved både anfald og antiepileptisk behandling. Dette gælder især kvinder, der planlægger at blive gravide eller er gravide. Antiepileptisk behandling skal revurderes jævnligt, især hvis kvinden planlægger at blive gravid. Pludseligt behandlingsophør hos gravide kvinder i behandling for epilepsi, bør undgås, da det kan medføre gennembrudsanfald, der kan have alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn. Generelt er monoterapi at foretrække ved behandling af gravide, da polyterapi er forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi afhængigt af de anvendte antiepileptika.

Risiko ved phenytoin

Phenytoin passerer placenta hos mennesker. Ens phenytoinkoncentrationer er set i navlestrengen og i moderens blod.

Prænatal udsættelse for phenytoin kan øge risikoen for medfødte misdannelser og andre negative udviklingsmæssige følger. Hos mennesker er eksponering for phenytoin under graviditet forbundet med 2-3 gange større forekomst af medfødte misdannelser end i den generelle population, hvor forekomsten ligger omkring 2-3 %. Der er set misdannelser som f.eks. orofaciale spalter, hjertedefekter, dysmorphe ansigtstræk, negle- og finger- eller tåhypoplasi og vækstabnormaliteter (herunder mikrocefali) hos børn født af kvinder med epilepsi, som tog phenytoin under graviditeten. Der blev set tilsvarende føtal og udviklingsmæssig toksicitet samt teratogenicitet hos afkom af rotter, der fik fosphenytoin under graviditeten, som der blev set med phenytoin (se pkt. 5.3). Der er set forstyrrelser i nervesystemets udvikling hos børn af kvinder med epilepsi, som fik phenytoin alene eller i kombination med andre antiepileptika under graviditeten. Undersøgelser af risiko for forstyrrelser i nervesystemets udvikling hos børn, der var udsat for phenytoin under graviditeten er modstridende og risiko kan ikke udelukkes. Der har været adskillige rapporter om tilfælde af maligne sygdomme, herunder neuroblastom, hos børn hvis mødre fik phenytoin under graviditeten. Det har dog ikke været muligt, at bestemme hvilken betydning de specifikke antiepileptika og andre faktorer havde for denne risiko.

Pro-Epanutin må ikke anvendes til kvinder i den fødedygtige alder, kvinder der planlægger at blive gravide og gravide kvinder, medmindre det er klinisk nødvendigt og når muligt kvinden er gjort opmærksom på risici ved at bruge fosphenytoin under graviditet. En stigning i anfaldsfrekvens kan forekomme under graviditet på grund af ændret phenytoin-farmakokinetik. Periodisk måling af plasmakoncentrationen af phenytoin kan være værdifuld i kontrollen af gravide kvinder som vejledning for korrekt dosisjustering (se pkt. 4.2). Imidlertid vil genindførelse af den oprindelige dosis sandsynligvis være indiceret efter fødslen.

Kvinder i den fødedygtige alder

Pro-Epanutin må ikke anvendes til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre andre antiepileptika er uegnede eller ikke tolereres og hvis kvinden om muligt er underrettet om risikoen for fosterskade og vigtigheden af at planlægge graviditet.

Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge sikker prævention under behandling. Graviditetstest af kvinder i den fødedygtige alder bør overvejes inden behandling med Pro-Epanutin initieres.

Pro-Epanutin kan nedsætte virkningen af hormonal prævention, hvorfor kvinder i den fødedygtige alder skal rådgives om brug af andre effektive præventionsmetoder (se pkt. 4.5).

Kvinder der planlægger at blive gravide samt gravide kvinder

Hos kvinder der planlægger at blive gravide skal der gøres alt for at de kan skifte til anden passende behandling før undfangelse. Pro-Epanutin bør ikke seponeres før genovervejelse af behandlingen. Når det er muligt skal patienter informeres om den potentielle skade fosteret kan påføres. Hvis behandling med Pro-Epanutin, efter nøje evaluering af risici og fordele, vælges at fortsætte under graviditeten, anbefales det, at anvende den lavest effektive dosis og at indføre særlig prænatal monitorering med henblik på den mulige forekomst af de beskrevne misdannelser.

Nyfødte

Der er set hæmoragisk syndrom hos nyfødte børn, hvis mødre var i behandling med Pro-Epanutin.

Det er vist, at K-vitamin forebygger eller behandler denne defekt og det anbefales at give det til moderen i den sidste måned af graviditeten og til det nyfødte barn efter fødslen.

Postnatal monitorering/børn

I tilfælde af, at barnet har været udsat for phenytoin under graviditeten, skal det overvåges tæt for forstyrrelser i nervesystemets udvikling for, om nødvendigt, at kunne yde særlig behandling så hurtigt som muligt.

Amning

Det vides ikke, om Pro-Epanutin udskilles i modermælken.

Efter indgift af oral phenytoin synes phenytoin at blive udskilt i lave koncentrationer i modermælken. Det kan derfor ikke anbefales, at kvinder i behandling med Pro-Epanutin ikke ammer.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mærkning.

Forsigtighed tilrådes hos patienter som f.eks. kører motorkøretøj eller betjener maskiner, eftersom behandling med fosphenytoin kan medføre bivirkninger i centralnervesystemet såsom svimmelhed og døsigthed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapporteret i kliniske studier hos voksne, som fik Pro-Epanutin. Nedenstående oversigt omfatter også bivirkninger, som er rapporteret efter både akut og kronisk anvendelse af phenytoin.

De vigtigste kliniske bivirkninger set ved intravenøs anvendelse af fosphenytoin eller phenytoin er kardiovaskulær kollaps og/eller depression af centralnervesystemet. Ved hurtig intravenøs indgift kan der opstå hypotension.

De oftest forekommende bivirkninger ved fosphenytoin i kliniske forsøg var nystagmus, svimmelhed, pruritus, paræstesi, hovedpine, søvnighed og ataksi. Med to undtagelser blev disse bivirkninger oftest set i sammenhæng med intravenøs indgift af phenytoin.

Paræstesi og pruritus derimod blev oftere set efter indgift af fosphenytoin og forekom oftere efter intravenøs end intramuskulær indgift af fosphenytoin.

Disse bivirkninger var dosis- og doseringshastighedsrelaterede.

Nedenfor er alle bivirkninger med større incidens end placebo og set hos flere end 1 patient angivet efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver gruppering er bivirkningerne angivet med aftagende alvorlighed. Bivirkninger rapporteret efter markedsføring er angivet med hyppigheden ”ikke kendt”.

<u>Blod og lymfesystem</u>	
Ikke kendt	Leukopeni, granulocytopeni, agranulocytose, pancytopeni med eller uden knoglemarvssuppression, trombocytopeni, aplastisk anæmi, lymfadenopati. Nogle af disse tilfælde var fatale.
<u>Immunsystemet</u>	

Ikke kendt	Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, overfølsomhedssyndrom, periarteritis nodosa, immunoglobulin abnormaliteter, angioødem (se pkt. 4.4)
<u>Metabolisme og ernæring</u>	
Ikke kendt	Hyperglykæmi, spiseforstyrrelse
<u>Psykiske forstyrrelser</u>	
Almindelig	Eufori
Ikke almindelig	Nervøsitet, forvirring, abnorm tankegang
<u>Nervesystemet</u>	
Meget almindelig	Nystagmus, svimmelhed
Almindelig	Paræstesi, ataksi, søvnighed, hovedpine, tremor, abnorm koordination, dysgeusi, stupor, dysarthri
Ikke almindelig	Hypoæstesi, øgede reflekser, nedsatte reflekser
Ikke kendt	Ekstrapyramidale forstyrrelser, dyskinesi inklusiv chorea, dystoni og asterixis svarende til dem, der induceres af phenithiaziner eller andre neuroleptika, døsigthed, motoriske trækninger, søvnløshed, toniske anfald. Prædominant sensorisk perifær polyneuropati er set hos patienter i langtidsbehandling med phenytoin. Hyppighed og sværhedsgrad af CNS-relaterede bivirkninger og sensoriske forstyrrelser var større ved højere doser og indgivelseshastighed.
<u>Øjne</u>	
Almindelig	Sløret syn, nedsat syn
Ikke almindelig	Diploopia
<u>Øre og labrynt</u>	
Almindelig	Tinnitus, vertigo
Ikke almindelig	Nedsat hørelse
<u>Hjerte</u>	
Ikke almindelig	Hjertestop
Ikke kendt	Alvorlige kardiotoxiske reaktioner med atriell og ventrikulær ledningsdepression (inklusive bradykardi og alle former for hjerteblok), ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps (se pkt. 4.4).
<u>Vaskulære sygdomme</u>	
Almindelig	Vasodilatation, hypotension
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>	
Ikke kendt	Pneumonitis, ændringer i respiratorisk funktion (herunder respirationsstop). Nogle af disse tilfælde var fatale (se pkt. 4.2).
<u>Mave-tarm-kanalen</u>	
Almindelig	Kvalme, mundtørhed, opkastning
Ikke almindelig	Hypoæstesi i tungen
Ikke kendt	Gingival hyperplasi, obstipation
<u>Lever og galdeveje</u>	
Ikke kendt	Toksisk hepatitis, leverbeskadigelse
<u>Hud og subkutane væv</u>	
Meget almindelig	Pruritus
Almindelig	Ecchymosis
Ikke almindelig	Udslæt. Andre mere alvorlige og sjældne former har

	omfattet bulløs, exfoliativ eller purpurfarvet dermatitis, lupus erythematosus, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4).
Ikke kendt	Hirsutisme, hypertrikose, grove ansigtstræk, forstørrelse af læberne, Peyronies sygdom, Dupuytren's kontraktur, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS; se pkt. 4.4) og urticaria
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>	
Ikke almindelig	Muskelsvaghed, muskelsammentrækning, muskelspasmer
Ikke kendt	Systemisk lupus erythematosus, polyartrit, purple glove syndrome (se pkt. 4.4)
<u>Nyrer og urinveje</u>	
Ikke kendt	Interstitiel nefrit
<u>Almene symptomer og reaktioner på injektionsstedet</u>	
Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, asteni, kuldegysning
Ikke kendt	Varm følelse eller kildren i skridtet

Der har været rapporteret om nedsat knogledensitet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langtidsbehandling med phenytoin. Mekanismen ved hvilken phenytoin påvirker knoglemetabolismen er ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

Den samlede incidens og typerne af bivirkninger, der er set i kontrollerede kliniske forsøg med pædiatriske patienter med epilepsi eller neurokirurgiske patienter, der fik fosphenytoin i.v., var sammenlignelig mellem børn og voksne. I et *open-label*, sikkerheds-, tolerabilitets- og farmakokinetisk forsøg (982-028) med pædiatriske patienter (der inkluderede nyfødte og børn op til 16 år), blev de følgende bivirkninger med frekvens over 5 % set hos 96 patienter, der blev behandlet med fosphenytoin i.v.: opkastning (20,8 %), nystagmus (17,7 %), ataksi (10,4 %), feber (8,3 %), uro (7,3 %), pruritus (6,3 %), søvnighed (6,3 %), hypotension (5,2 %) og udslæt (5,2 %).

Der blev ikke set ændringer i laboratorieværdier hos patienter behandlet med Pro-Epanutin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Kvalme, opkastning, letargi, takykardi, bradykardi, asystoli, hjertestop, hypotension, synkope, hypokalcæmi, metabolisk acidose og død er rapporteret i tilfælde af overdosering af Pro-Epanutin.

Initiale symptomer på Pro-Epanutin-toksicitet er de samme, som er forbundet med akut phenytointoksicitet. Disse er nystagmus, ataksi og dysartri. Irreversibel cerebellar dysfunktion og atrofi har været rapporteret ved brug af phenytoin. Andre tegn omfatter tremor, hyperrefleksi, letargi, sløret tale, kvalme, opkastning, koma og hypotension. Der er risiko for potentiel fatal respiratorisk eller cirkulatorisk depression. Der er markante variationer med hensyn til plasmakoncentrationen af phenytoin hos de personer, hvor toksicitet forekommer. Lateral gazenystagmus forekommer sædvanligvis ved 20 mg/l, ataksi ved 30 mg/l, og dysarthria og letargi forekommer, når plasmakoncentrationen er over 40 mg/l. Der er imidlertid rapporteret om phenytoinkoncentrationer så høje som 50 mg/l uden tegn på toksicitet. Så meget som 25 gange den terapeutiske phenytoindosis er indtaget, hvilket medførte plasmakoncentrationen af phenytoin på mere end 100 mg/l, med komplet restitution.

Behandlingen er non-specifik, eftersom der ikke findes en kendt antidot til Pro-Epanutin eller phenytoin. Funktionen af de respiratoriske og cirkulatoriske systemer skal nøje observeres og hensigtsmæssig understøttende forholdsregler skal tages. Hæmodialyse kan overvejes, eftersom phenytoin ikke er fuldstændig bundet til plasmaproteiner. Total udskiftningstransfusion er anvendt i behandlingen af svær intoksikation hos børn. Ved akut overdosering skal muligheden for at patienten har anvendt andre CNS-depressiva, herunder alkohol, tages med i betragtning.

Formiat og fosfat er metabolitter af fosphenytoin og kan derfor medvirke til tegn på toksicitet efter overdosering. Tegn på formiattoksicitet svarer til tegn på metanoltoksicitet og er forbundet med svær anion-gap metabolisk acidose. Store mængder fosfat, indgivet hurtigt, vil muligvis kunne føre til hypokalcæmi med paræstesi, muskelspasmer og anfald. Niveauet af ioniseret frit kalcium kan måles, og kan, hvis det er lavt, anvendes som vejledning i behandlingen.

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, ATC-kode: N03AB05.

Pro-Epanutin er et prodrug af phenytoin og følgelig skyldes dets antikonvulsive virkninger phenytoin.

De farmakologiske og toksikologiske virkninger af fosphenytoindinatrium omfatter dem, som gælder for phenytoin.

Phenytoins cellulære mekanismer, som menes at være ansvarlige for dets antikonvulsive virkninger, omfatter modulering af neuronernes spændings-afhængige natriumkanaler, hæmning af kalciumflux over neuronale membraner, modulering af neuronernes spændings-afhængige kalciumkanaler og stigning i natrium-kalium ATP-ase aktiviteten i neuroner og gliaceller. Moduleringen af natriumkanalerne kan være en primær antikonvulsiv mekanisme, da denne egenskab deles med flere andre antikonvulsiva udover phenytoin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fosphenytoin er et prodrug af phenytoin og omdannes hurtigt til phenytoin mol for mol.

Fosphenytoins farmakokinetik

Absorption/biotilgængelighed

Ved indgift af Pro-Epanutin via intravenøs infusion opnås maksimale plasmafosphenytoinkoncentrationer i slutningen af infusionen. Fosphenytoin er fuldstændigt biotilgængeligt efter intramuskulær indgift af Pro-Epanutin.

Maksimumkoncentrationer forekommer ca. 30 minutter efter dosering.

Plasmakoncentrationerne af fosphenytoin efter intramuskulær indgift er lavere, men varer længere end efter intravenøs indgift på grund af den tid, der er nødvendig for at fosphenytoin optages fra injektionsstedet.

Fordeling

Fosphenytoin har høj proteinbinding (95-99 %) til humane plasmaproteiner, primært albumin. Bindingen til plasmaproteinerne kan mættes med det resultat, at den ikke-bundne fraktion øges, efterhånden som de totale fosphenytoinkoncentrationer stiger. Fosphenytoin displacerer phenytoin fra proteinbindingsstederne. Fosphenytoins fordelingsvolumen stiger med fosphenytoindinatriumdosis og -indgiftshastighed, og varierer fra 4,3-10,8 l.

Biotransformation og elimination

Hydrolysen af fosphenytoin til phenytoin giver 2 metabolitter, fosfat og formaldehyd. Formaldehyd omdannes efterfølgende til formiat, som herefter metaboliseres via en folatafhængig mekanisme. Selv om fosfat og formaldehyd (formiat) har potentielt vigtige biologiske virkninger, forekommer disse virkninger typisk i koncentrationer, som er væsentligt højere end de koncentrationer, der opnås ved indgift af Pro-Epanutin under de anbefalede betingelser for normal anvendelse.

Omdannelseshalveringstiden for fosphenytoin til phenytoin er ca. 15 minutter.

Omdannelsesmekanismen for fosphenytoin er ikke klarlagt, men fosfataser spiller sandsynligvis en stor rolle. 1 mmol af fosphenytoin metaboliseres til 1 mmol phenytoin, fosfat og formiat.

Fosphenytoin udskilles ikke i urinen.

Phenytoins farmakokinetik (efter indgift af Pro-Epanutin)

Farmakokinetikken af phenytoin efter intravenøs indgift af Pro-Epanutin er kompleks, og når det anvendes i en akut situation (f.eks. status epilepticus), kan forskelle i phenytoins tilgængelighedsgrad måske være livsvigtige. Erfaringsmæssigt har undersøgelser derfor fastsat en infusionshastighed for Pro-Epanutin, som giver en hastighed og et omfang af systemisk tilgængelighed af phenytoin svarende til den, der ses ved infusion af 50 mg/min phenytoinnatrium.

Eftersom Pro-Epanutin optages fuldstændigt og omdannes til phenytoin efter intramuskulær indgift, opnås systemiske phenytoinkoncentrationer, som tilnærmelsesvis svarer til oral phenytoin. Dette giver mulighed for skift mellem oral og intramuskulær administration, og muliggør indgift af en sikker intramuskulær bolusdosis.

Nedenstående tabel viser farmakokinetiske parametre for fosphenytoin og phenytoin efter intravenøs og intramuskulær indgift.

Gennemsnitlige farmakokinetiske parameterværdier efter administrationsveje.

Administrationsvej	Dosis (mg PÆ)	Dosis (mg PÆ/kg)	Infusions-hastighed (mg PÆ/min)	Fosphenytoin			Total phenytoin		Frit (ikke-bundet) phenytoin	
				C _{max} (µg/ml)	T _{max} (time)	t _½ (min)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (time)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (time)
Intramuskulært	855	12,4	--	18,5	0,61	41,2	14,3	3,23	2,02	4,16
Intravenøst	1200	15,6	100	139	0,19	18,9	26,9	1,18	2,78	0,52
Intravenøst	1200	15,6	150	156	0,13	20,5	28,2	0,98	3,18	0,58

- Dosis = Fosphenytoindosis (phenytoinnatriumækvivalenter [mgPÆ] eller phenytoinnatrium-ækvivalenter/kg [mg PÆ/kg]).
- Infusionshastighed = Fosphenytoin infusionshastighed (mg phenytoinnatriumækvivalenter/min [mg/PÆ/min]).
- C_{max} = Maksimal plasmakoncentration (µg/ml).
- T_{max} = Tid for C_{max} (timer).
- t_½ = Terminal halveringstid (min).

Absorption/Biotilgængelighed

Fosphenytoinnatrium omdannes hurtigt og fuldstændigt til phenytoin efter intravenøs eller intramuskulær indgift af Pro-Epanutin. Derfor er biotilgængeligheden for phenytoin efter indgift af Pro-Epanutin den samme som biotilgængeligheden efter parenteral indgift af phenytoin.

Fordeling

Phenytoin har høj proteinbinding til plasmaproteiner, primært albumin, dog i en lavere grad end fosphenytoin. I fravær af fosphenytoin er ca. 12 % af total plasmaphenytoin ikke-bundet over det klinisk relevante koncentrationsområde. Fosphenytoin displacerer imidlertid phenytoin fra plasmaproteinbindingsstederne. Dette øger fraktionen af ikke-bundet phenytoin (op til 30 % ikke-bundet) indtil fosphenytoin er omdannet til phenytoin (ca. ½-1 time efter infusion).

Phenytoins fordelingsvolumen er i området 24,9-36,8 l.

Biotransformation og elimination

Phenytoin, der stammer fra indgift af Pro-Epanutin bliver omfattende metaboliseret i leveren og udskilles i urinen primært som 5-(p-hydroxy-phenyl)-5-phenylhydantoin og dets glukuronid; kun lidt ikke-omdannet phenytoin (1-5 % af Pro-Epanutindosis) genfindes i urinen. Phenytoins hepatiske metabolisme kan mættes og efter indgift af enkelte intravenøse Pro-Epanutindoser på 400-1200 mg PÆ, stiger AUC-værdierne for totalt og ikke-bundet phenytoin uforholdsmæssigt med dosis. Gennemsnitlige totale phenytoinhalveringstidsværdier (12,0-28,9 timer) efter Pro-Epanutinindgift af disse doser svarer til værdierne efter samme doser parenteral phenytoin, og synes at være længere ved højere plasmakoncentrationen af phenytoin.

Patientkarakteristika

Patienter med renal eller hepatisk sygdom

Fosphenytoinomdannelsen til phenytoin er hurtigere hos patienter med renal eller hepatisk sygdom end hos andre patienter på grund af den nedsatte plasmaproteinbinding sekundært til hypoalbuminæmi, som ses ved disse sygdomstilstande. Omfanget af omdannelsen til phenytoin ændres ikke. Mængden af ikke-bundet phenytoin er forhøjet hos patienter med renal eller hepatisk sygdom, eller hos patienter med hypoalbuminæmi. Koncentrationen af ikke-bundet phenytoin kan være forhøjet hos patienter med hyperbilirubinæmi. Phenytoinmetabolismen kan være nedsat hos patienter med leverinsufficiens, hvilket fører til forhøjede plasmakoncentrationer af phenytoin (se pkt. 4.2).

Ældre patienter

Patientalder har ingen signifikant betydning for fosphenytoins farmakokinetik. Phenytoin-clearance har tendens til at falde med øget alder (20 % lavere hos patienter over 70 år i forhold til patienter i 20-30 årsalderen) (se pkt. 4.2.).

Køn

Køn har ingen signifikant betydning for fosphenytoins eller phenytoins farmakokinetik.

Pædiatrisk population

I et begrænset antal studier på børn (i alderen 5-10 år), som fik Pro-Epanutin, svarede koncentrationstidsprofilerne for fosphenytoin og phenytoin til de koncentrationstidsprofiler, der er set hos voksne patienter, som fik sammenlignelige doser i mg PÆ/kg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Fosphenytoins systemiske toksicitet minder kvalitativt og kvantitativt om phenytoins systemiske toksicitet ved sammenlignelige doser.

Karcinogenicitetsstudier med fosphenytoin er ikke tilgængelige. Eftersom fosphenytoin er et prodrug af phenytoin, kan karcinogenicitetsresultaterne med phenytoin ekstrapoleres. Karcinogenicitetsstudier med mus viste en øget forekomst af hepatocellulær tumorer ved phenytoin plasmakoncentrationer nær det terapeutiske index. Lignende studier i rotter har vist en inkonsistent øgning i hepatocellulær tumorer. Den kliniske signifikans af disse resultater er ukendt.

Genetiske toksicitetsundersøgelser viser, at fosphenytoin ikke er mutagent i bakterier eller i pattedyrsceller *in vitro*. Det er clastogent *in vitro* men ikke *in vivo*.

Føtal toksicitet, udvikling af toksicitet og teratogenicitet forekom hos afkom af rotter som modtog fosphenytoin før og under parring, drægtighed og diegivning. Der blev ikke set en påvirkning af udviklingen hos afkom af drægtige kaniner, som fik fosphenytoin, men der er rapporteret om misdannelse hos drægtige kaniner, der fik phenytoin. Perinatale/postnatale effekter i rotter omfatter nedsat vækst i afkom og adfærdsmæssige toksicitet. Fosphenytoin påvirkede ikke fertiliteten hos han rotter. I hun rotter blev der observeret forandring i brunstperioder, forlænget drægtighed og forsinket parring.

Lokal irritation efter intravenøs eller intramuskulær dosering eller utilsigtet perivenøs indgift er mindre ved fosphenytoin end ved phenytoin, og er generelt sammenlignelig med

den der ses ved vehikel-injektioner. Fosphenytoins potentiale for at give intraarteriel irritation er ikke fastsat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Vand til injektionsvæsker, trometamolbuffer justeret til pH 8,6-9,0 med saltsyre.

6.2 Uforlideligheder

Dette præparat må ikke blandes med andre lægemidler, end dem der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Det ufortyndede produkt kan opbevares ved stuetemperatur (8 °C-25 °C) i op til 24 timer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 og 10 ubehandlet Type I klare flinthætteglas (som indeholder henholdsvis 2 og 10 ml opløsning) med en Fluorotec-dækket prop, og en aluminiumsforsegling med et flip-off låg.

Kartoner med 5 hætteglas à 2 ml injektionsvæske, opløsning.

Kartoner med 10 hætteglas à 2 ml injektionsvæske, opløsning.

Kartoner med 25 hætteglas à 2 ml injektionsvæske, opløsning.

Kartoner med 10 kartoner med 5 hætteglas (= 50 hætteglas) à 2 ml injektionsvæske, opløsning.

Kartoner med 5 hætteglas à 10 ml injektionsvæske, opløsning.

Kartoner med 10 hætteglas à 10 ml injektionsvæske, opløsning.

Kartoner med 5 kartoner med 5 hætteglas (= 25 hætteglas) à 10 ml injektionsvæske, opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Pro-Epanutin skal fortyndes inden infusion med 5 % glucose eller 0,9 % natriumkloridopløsning til en koncentration inden for området fra 1,5-25 mg PÆ/ml. Se pkt. 4.2 for oplysninger vedrørende fortynding.

Efter fortynding skal Pro-Epanutin anvendes omgående. Kun til engangsbrug. Efter åbning skal ubrugt opløsning kasseres.

Hætteglas, som udvikler partikler, må ikke anvendes.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

30073

9. **DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
16. juli 1998

10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
7. maj 2024