

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fosfentyoiinidinitrium-injektio on aihiolääke, joka on tarkoitettu annettavaksi parenteraalisesti. Sen aktiivinen metaboliitti on fentyoiini. 1,5 mg fosfentyoiinidinitriumia vastaa 1 mg fentyoiininitriumia, mistä käytetään merkintää 1 mg fentyoiininitriumekvivalentteja (FE). Fosfentyoiinin määrä ja pitoisuus ilmaistaan aina muodossa mg FE.

Yksi millilitra Pro-Epanutinia sisältää 75 mg fosfentyoiinidinitriumia (vastaa 50 mg:aa fentyoiininitriumia) (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 fentyoiini silloin, kun anto suun kautta ei ole mahdollista ja/tai se on vasta-aiheista.

4.2 Annostus ja antotapa

TÄRKEÄÄ: Fosfentyoiinin määrä ja pitoisuus ilmoitetaan kaikissa Pro-Epanutinin tuotetiedoissa aina fentyoiininitriumekvivalentteina (FE), jotta vältetään molekyyllipainoon perustuvalta säädöltä muunneltaessa fosfentyoiinidinitrium- ja fentyoiininitriumannosten välillä. Pro-Epanutin pitää aina määrätä ja toimittaa fentyoiininitriumekvivalentti-yksikköinä (FE). Huomaa kuitenkin, että fosfentyoiinin annossa on tärkeitä eroavaisuuksia verrattuna parenteraalisen fentyoiininitriumien annosteluun (ks. kohta 4.4).

Fenytoiininatruimekvivalentit (FE):

1,5 mg fosfenytoiinia vastaa 1 mg fenytoiininatruumia, joka merkitään 1 mg fenytoiininatruimekvivalentteja (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-Epanutin 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 fenytoiinin kyllästysannoksen antaminen, Pro-Epanutin anto laskimoon on suositeltavaa, koska laskimoon annon jälkeen saavutetaan terapeuttinen fenytoiinipitoisuus 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 mittausta ja hengitystoiminnan seuranta infuusion aikana on välttämätöntä. Potilasta on seurattava myös koko sen ajan, jolloin fenytoiinin 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)	Lyhyin infuusioaika (minuuttia)
		Avattavien 10 ml pullojen 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 - fenytoiininatruumekvivalentteja 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 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	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-injektio- ja infuusiopullojen 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 infusioajat.

Taulukossa 3. on tietoa kohtausten hoitoon tai ehkäisyyn käytetystä 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 enimmäis-infuusionopeuden 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 - fenytoiininatruumekvivalentteja ^a Laskimoinfuusiossa lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml. 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**).

Suosittava (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 käytetystä 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 infuusioaika (minuuttia) suositellun enimmäis-infuusionopeuden 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 - fenytoiininatruumekvivalentteja						
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.						

Suun kautta annettavan fenytoiininatruumehoidon tilapäinen korvaaminen Pro-Epanutinilla

Fenytoiininatruumekvivalenttien (FE) vuorokausikokonaisannos ja antoväli ovat samat kuin suun kautta annettavassa fenytoiininatruumehoidossa. 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 - 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.						

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 vaihtoehdoisen antikonvulsiivisen lääkkeen käyttöä.

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

TAULUKKO 6. STATUS EPILEPTICUKSEN HALLINTAAN KÄYTETTY KYLLÄSTYSANNOS (5 VUOTTA TÄYTTÄNEET LAPSET)					
Esimerkkejä laskimonsisäisistä 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 - fenytoiininatruimekvivalentteja 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 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 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	4,5	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 - fenytoiininatruimekvivalentteja						
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, 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 infuusioajat.

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

TAULUKKO 8. KOHTAUSTEN HOITOON TAI EHKÄISYYN KÄYTETTY KYLLÄSTYSANNOS (5 VUOTTA TÄYTTÄNEET LAPSET)						
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 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	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 - fenytoiininatruumekvivalentteja						
^a Laskimoinfuusiosta lopullisen pitoisuuden pitää olla 1,5–25 mg FE/ml						
Huomautus: Sopiva annos, annostilavuus, Pro-Epanutin-injektiopullojen määrä, laimennusliuoksen tilavuus ja infuusion vähimmäisaika on aina laskettava potilaan tarkan painon mukaan, kun se ei sisällä 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 - 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) 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 FENYTOIININATRIUMHOIDON 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) 5 mg/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	
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 - fenytoiinatriumekvivalentteja						

lääkkää 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, testitulos 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 hydantoiineille 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 intermittoiva 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 fosfenytoiinidinatiumia vastaa 1 mg fenytoiininatiumia, mistä käytetään merkintää 1 mg fenytoiininatiumekvivalenteja (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 kardiovaskulaarisen 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) kardiovaskulaarisen toksisuusriskin takia (ks. kohta 4.2).

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

Annostusvirheet

Pro-Epanutin-valmisteseen 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 infuusiosta/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-infusioiden 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 fosfenytoiiniin kyllästysannosten anto laskimoon edellyttää tiivistä sydänvalvontaa (ja hengityksen seurantaa).

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 kohtaustiheyttä ja johtaa status epilepticukseen.

Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen 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 fosfenytoiiniin 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 ekstrasvasatiota. Oireyhtymä ei välttämättä kehity useaan päivään injektion annon jälkeen. Kirurgisia toimenpiteitä (harvinaisissa tapauksissa jopa amputaatiota) vaativaa ihonekroosia ja raajojen iskemiaa on esiintynyt, vaikka oireet saattavat hävitä myös ilman hoitotoimenpiteitä

Yliherkkysoireyhtymä/ylimerkkyysreaktiot, 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 nivelsäryt, keltatauti, hepatomegalia, leukosytoosi ja eosinofilia. Oireet ilmenevät 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. Fosfenytoiiniin 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 vakavampi aikaisemmin herkistyneillä yksilöillä.

Vakavat ihohaittavaikutukset

Fosfentyoiini voi aiheuttaa vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia (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, fosfentyoiiniin tai fentytoiiniin käyttö on vasta-aiheista.

Fentytoiiniin 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 kiinalaista syntyperää oleville potilaille, jotka käyttävät näihin haittavaikutuksiin liitettyjä lääkkeitä, myös fentytoiinia.

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

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

Angioedeema

Angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu fentytoiinilla ja fosfentyoiinilla. Fosfentytoiinihoito tulee keskeyttää välittömästi, jos angioedeeman oireita, kuten kasvojen, suun ympäröivien tai ylempien hengitysteiden turvotusta, ilmenee.

Maksavaurio

Fentytoiiniin biotransformaatio tapahtuu pääosin maksassa.

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

Fentytoiiniin 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 fentytoiiniin aiheuttaman maksatoksisuuden taudinkulku vaihtelee nopeasta toipumisesta kuolemantapauksiin. Jos potilaalla ilmenee akuuttia maksatoksisuutta, fosfentytoiiniin anto on välittömästi keskeytettävä eikä sitä saa antaa uudelleen.

Fentytoiiniin 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. Pitkäaikaissuranta 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 tulkinnassa 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

alkoholinkäyttö 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).

Natriumsisältö

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 kyllästynyt, 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:

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

Luettelo lääkeaineista, jotka voivat pienentää plasman fenytoiinipitoisuutta, sekä todennäköinen mekanismi:

Lääkeaine ^a	Mekanismi
Rifampisiini	CYP 2C9/2C19 induktio

Antineoplastiset aineet (bleomysiini, karboplatiini, sisplatiini, doksorubisiini, metotreksaatti) Krooninen alkoholin käyttö Diatsoksidi Foolihappo Fosamprenaviiri Nelfinaviiri ^b Teofylliini Vigabatriini Ritonaviiri Mäkikuisma	Tuntematon
^a Lista ei ole kaikenkattava. Katso yhteisvaikutukset ko. lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta. ^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.	

Luettelo lääkeaineista, 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.	

Luettelo lääkeaineista, 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) Sienilääkkeet (atsolit, posakonatsoli, vorikonatsoli) Sisatrakuuri Kortikosteroidit Sydän- ja verenpainelääkkeet (digoksiini, nimodipiini, kinidiini) Delavirdiini Furosemiidi Glibenklamidi Hormonit (estrogeenit, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet) (ks. kohdat 4.4 ja 4.6) Lamotrigiini Meksiletiini Fenobarbitaali Psykotrooppiset aineet (paroksetiini, klotsapiini, ketiapiini) Rokuroni Natriumvalproaatti Valproiinihappo D-vitamiini	Tuntematon
^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 fenytoiinin kanssa voi alentaa kohtauskynnystä.

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

Lääke-/laboratoriotestiyhteisvaikutukset

Fenytoiini voi pienentää seerumin T₄-pitoisuutta. Se voi aiheuttaa myös matalat tulokset deksametasoni- tai metyraponikokeissa. Kyseessä voi olla mittausmenetelmän virhe. Fenytoiini voi suurentaa veren glukoosiarvoa tai alkalisen fosfaatin ja gammaglutamyyli-transpeptidaasin (GGT) pitoisuuksia seerumissa. Fenytoiini voi vaikuttaa veren kalsium- ja sokeriainenvaihduntamäärityksiin.

Fenytoiini 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 kasvopiirteitä, kynsien ja sormien hypoplasiaa ja kasvun poikkeavuutta (myös mikrokefaliaa). Samankaltaista sikiötoksisuutta, kehitystoksisuutta ja teratogeenisuutta on esiintynyt sellaisilla rotan poikasilla, joiden emot saivat fosfenytoinia 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 tärkeydestä.

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, erittyykö 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 fosfentyoiinihoito 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 fentyoiinin käytön jälkeen.

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

Kliinisissä tutkimuksissa fosfentyoiinin käytön yhteydessä yleisimmin havaitut kliiniset haittatapahtumat olivat silmävärve, heitehuimaus, kutina, tuntoharhat, päänsärky, uneliaisuus ja ataksia. Kahta poikkeusta lukuun ottamatta nämä tapahtumat liittyivät yleensä fentyoiinin laskimonsisäiseen antoon. Tuntoharhoja ja kutinaa todettiin kuitenkin paljon useammin fosfentyoiinin annon jälkeen ja useammin fosfentyoiinin 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) 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; agranulositytoosi; pansytopenia, johon joko liittyy tai ei liity luuydinsuppressio; trombositypenia; 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 fentiaatsiinien ja muiden neuroleptien aiheuttamat; tokkuraisuus; nykivät liikkeet; unettomuus; tooniset kohtaukset. Pitkäaikaista fenytoiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vallitsevasti sensorista perifeeristä polyneuropatiaa. Keskushermoston häirtäviä tapahtumia ja aistihäiriöitä ilmeni enemmän ja ne olivat vaikeampia suuremmilla annoksilla ja antonopeuksilla.
------------	--

Silmät

Yleiset	hämärtynyt näkö, näön heikkeneminen
Melko harvinaiset	kaksoiskuvat

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset	korvien soiminen; kiertohuimaus
Melko harvinaiset	huonokuuloisuus

Sydän

Melko harvinaiset	sydänpysähdys
Tuntematon	vaikeat kardiotoxiset 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 kudokset

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; kasvopiirteiden karkeistuminen; huulten suureneminen; Peyronien tauti; Dupuytrenin kontraktuura; akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) ja yliherkkyysoireyhtymä, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset	lihasheikkous; lihasten nyintä, lihaskouristukset
-------------------	---

Tuntematon systeeminen lupus erythematosus; polyartriitti ja ”Purple Glove”-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon interstitiaalinen nefriitti

Yleisireet 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. Mekanismia, jolla fenytoiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

Pediatriset potilaat

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa fosfenytoiinia annettiin laskimoon pediatrialle epilepsiapotilaille tai neurokirurgisille potilaille, haittavaikutusten tyypit ja kokonaisilmaantuvuus olivat samankaltaiset fosfenytoiinihoitoa saaneilla lapsilla ja aikuisilla. Pediatrialla tutkittavilla (vastasyntyneistä 16-vuotiaisiin) tehdyssä avoimessa fosfenytoiinin turvallisuutta, siedettävyyttä ja farmakokinetiikkaa selvittäneessä tutkimuksessa 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 %), 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 fenytoiinin 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 lamaantumisen 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 fenytoiinin yliannostukselle ei ole tunnettua vastalääkettä. Hengitys- ja verenkiertotoiminnan riittävyttä on seurattava tarkoin ja ryhdyttävä asianmukaisiin peruselintoimintoihin. 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.

Fosfenytoiinin 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 tuntoharhoja, lihasspasmeja ja kouristuskohhtauksia. 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 antikonvulsiiviset vaikutukset tuottaa siis fenytoiini.

Fosfenytoiinidinatriumin farmakologiset ja toksikologiset vaikutukset ovat samat kuin fenytoiinilla.

Fenytoiinin antikonvulsiivisten 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 antikonvulsiivinen mekanismi saattaa olla natriumkanavien modulaatio, koska tämä ominaisuus on fenytoiinin lisäksi useilla muillakin antikonvulsiiveilla.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Fosfenytoiinin farmakokinetiikka

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:

Fosfentytoiini sitoutuu laajasti (95–99 %) ihmisen plasman proteiineihin, ensisijaisesti albumiiniin. Sitoutuminen plasman proteiineihin on kyllästävää, siten että sitoutumattoman fraktion osuus suurenee fosfentytoiinin kokonaispitoisuuden suurentuessa. Fosfentytoiini syrjäyttää fentytoiinin proteiiniin sitoutumiskohdista. Fosfentytoiinin jakautumistilavuus suurenee fosfentytoiinidiatrumin annoksen ja antonopeuden myötä ja on 4,3–10,8 l.

Metabolia ja erittyminen:

Fosfentytoiinin hydrolysoituminen fentytoiiniksi tuottaa kaksi metaboliittia, fosfaatin ja formaldehydin. Formaldehydi muuntuu edelleen formaatiksi, joka puolestaan metaboloituu folaatista riippuvaisen 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.

Fosfentytoiinista fentytoiiniksi muuntumisen puoliintumisaika on noin 15 minuuttia. Fosfentytoiinin muuntumismekanismia ei ole selvitetty, mutta fosfataasit ovat siinä luultavasti tärkeitä. Yksi millimooli fosfentytoiinia metaboloituu yhdeksi millimooliksi fentytoiinia, fosfaattia ja formaattia.

Fosfentytoiini ei erity virtsaan.

Fentytoiinin farmakokinetiikka (Pro-Epanutinin annon jälkeen)

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

Seuraavassa taulukossa on esitetty fosfentytoiinin ja fentytoiinin farmakokineettiset parametrit Pro-Epanutinin laskimon- ja lihaksensisäisen annon jälkeen.

Farmakokineettisten parametrien keskiarvot Pro-Epanutinin antoreitin mukaan

Reit- ti	Annos (mg FE)	Annos (mg FE/kg)	Infuusio- nopeus (mg FE /min)	Fosfentytoiini			Kokonais- fentytoiini		Vapaa (sitoutumaton) fentytoiini	
				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 =		Fosfentytoiiniannos (fentytoiinatriumekvivalenttia [mg FE] tai fentytoiinatriumekvivalenttia/kg [mg FE/kg]).								
Infuusionopeus =		Fosfentytoiini-infuusionopeus (mg fentytoiinatriumekvivalenttia/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 fosfenytoiinatrium muuntuu fenytoiiniksi nopeasti ja täydellisesti. Siksi fenytoiinin biologinen hyötyosuus Pro-Epanutinin annon jälkeen on sama kuin fenytoiinin parenteraalisen annon jälkeen.

Jakautuminen:

Fenytoiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, ensisijaisesti albumiiniin, joskin vähäisemmässä määrin kuin fosfenytoiini. Jos fosfenytoiinia ei ole, noin 12 % plasman kokonaisfenytoiinista on sitoutumatonta kliinisesti merkittävällä pitoisuusalueella. Fosfenytoiini kuitenkin syrjäyttää fenytoiinin plasmassa proteiinien sitoutumiskohdista. Tämä suurentaa sitoutumattoman fenytoiinin fraktiota (jopa 30 % sitoutumattomana) sinä aikana, joka kuluu fosfenytoiinin muuntumiseen fenytoiiniksi (noin 0,5–1 h infuusion jälkeen).

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

Metabolia ja erittyminen:

Pro-Epanutinista peräisin oleva fenytoiini metaboloituu pääosin maksassa ja erittyy virtsaan ensisijaisesti 5-(p-hydroksifenyyli)-5-fenyylihydantoinina ja sen glukuronidina; vähäinen määrä muuttumatonta fenytoiinia (1-5 % Pro-Epanutin-annoksesta) erittyy virtsaan. Fenytoiinin maksametabolia on kyllästytävä; kun Pro-Epanutinia injisoidaan kerta-annoksena 400–1200 mg FE laskimoon, kokonaisfenytoiinin ja sitoutumattoman fenytoiinin AUC-arvojen suureneminen ei ole suhteessa annokseen. Edellä mainituilla Pro-Epanutin-annoksilla saavutettavat kokonaisfenytoiinin puoliintumisaikojen keskiarvot (12,0–28,9 h) ovat samaa luokkaa kuin ekvivalenteilla parenteraalisilla fenytoiiniannoksilla. Puoliintumisaika pitenee tyypillisesti plasman fenytoiinipitoisuuden suurentuessa.

Erityisryhmät***Potilaat, joilla on munuais- tai maksasairaus:***

Fosfenytoiini muuntuu fenytoiiniksi nopeammin potilailla, joilla on munuais- tai maksasairaus, kuin muilla potilailla, koska tällaisissa sairauksissa sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisempää hypoalbuminemia 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 terapeutista 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 perivenöösin annon jälkeen oli vähäisempää fosfenytoiinilla kuin fenytoiinilla ja yleensä verrattavissa vehikkeli-injektioiden 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 Kesto aika

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

Käsitlemättömästä tyypin I kirkkaasta lasista valmistetut 5 ml:n (sisältää 2 ml liuosta) ja 10 ml:n (sisältää 10 ml liuosta) injektiopullot, joissa on Fluorotec-päällystetty tulppa, alumiinisineti 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

29.1.2020