

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pro-Epanutin 75 mg/ml konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fosfenytoinnatrium til injeksjon er et prodrug beregnet til parenteral administrering. Den aktive metabolitten er fenytoin. 1,5 mg fosfenytoinnatrium tilsvarer 1 mg fenytoinnatrium og kalles 1 mg fenytoinnatriumekvivalenter (FNE). Mengden og konsentrasjonen av fosfenytoin angis alltid som antall mg FNE.

1 ml Pro-Epanutin inneholder 75 mg fosfenytoinnatrium, tilsvarende 50 mg fenytoinnatrium (FNE) (se pkt. 4.2).

Pro-Epanutin er tilgjengelig i 10 ml og 2 ml hetteglass.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 500 mg FNE.

Hvert 2 ml hetteglass inneholder 100 mg FNE.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Pro-Epanutin er en klar, fargeløs til lysegul væske med en pH på 8,6 til 9,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pro-Epanutin anvendes til voksne og barn som er 5 år eller eldre:

- ved status epilepticus.
- som anfallsprofylakse ved nevrokirurgiske inngrep.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

NB: I produktinformasjonen til Pro-Epanutin angis mengde og konsentrasjon av fosfenytoin alltid som fenytoinnatriumekvivalenter (FNE) for å unngå nødvendigheten av å utføre molekylvektbaserte justeringer når det konverteres mellom fosfenytoin og fenytoinnatrium-doseringer. Pro-Epanutin skal alltid forskrives og gis som fenytoinnatriumekvivalenter (FNE). Merk imidlertid at fosfenytoin administreres forskjellig fra parenteral fenytoinnatrium (se pkt. 4.4).

Fenytoinnatriumekvivalenter (FNE):

1,5 mg fosfenytoin tilsvarer 1 mg fenytoinnatrium og kalles 1 mg fenytoinnatriumekvivalenter (FNE) (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Pro-Epanutin kan gis som intravenøs (i.v.) infusjon eller som intramuskulær (i.m.) injeksjon. Intramuskulær administrering bør vurderes til voksne pasienter når det ikke foreligger akutt behov for anfallskontroll. Ved behov for rask effekt skal Pro-Epanutin gis som intravenøs infusjon, da det tar kortere tid å oppnå terapeutiske konsentrasjoner av fenytoin i plasma ved i.v.-administrering enn ved i.m.-administrering.

Pro-Epanutin skal ikke gis intramuskulært i akutte situasjoner slik som status epilepticus.

Intramuskulær (i.m.) administrering er ikke anbefalt til barn.

Oppløsning som inneholder partikler eller er misfarget skal ikke anvendes.

Pro-Epanutin er beregnet for kortvarig parenteral administrering og er ikke undersøkt for bruk i mer enn 5 dager.

Dosering

Intravenøs (i.v.) infusjon

Før i.v.-infusjon skal Pro-Epanutin fortynnes med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Konsentrasjonen bør ligge i området fra 1,5 til 25 mg FNE/ml.

På grunn av risiko for hypotensjon, skal infusjonshastigheten i normale tilfeller ikke overstige 50–100 mg FNE/minutt. Selv i akutte situasjoner skal infusjonshastigheten ikke overstige 150 mg FNE/minutt. Det anbefales at utstyr for å kontrollere infusjonshastigheten brukes.

Det er svært viktig at EKG, blodtrykk og åndedrett overvåkes kontinuerlig under hele infusjonen. Pasienten skal også observeres i den perioden der plasmakonsentrasjonene av fenytoin er maksimale, dvs. ca. 30 minutter etter avsluttet infusjon av Pro-Epanutin.. Utstyr for gjenoppliving skal finnes tilgjengelig (se pkt. 4.4).

Se tabellene 1–8 for eksempler på beregninger av dosering, fortynning og infusjonshastighet			
Populasjon	Indikasjon		Doseringstabell
Voksne	Status epilepticus	Bolusdose	Tabell 1
	Status epilepticus	Vedlikeholdsdose	Tabell 2
	Anfallsbehandling eller profylakse	Bolusdose	Tabell 3
	Anfallsbehandling eller profylakse	Vedlikeholdsdose	Tabell 4
Barn (5 år eller eldre)	Status epilepticus	Bolusdose	Tabell 5
	Status epilepticus	Vedlikeholdsdose	Tabell 6
	Anfallsbehandling eller profylakse	Bolusdose	Tabell 7
	Anfallsbehandling eller profylakse	Vedlikeholdsdose	Tabell 8

Dosering til voksne

(For dosereduksjon hos eldre pasienter eller pasienter med redusert nyre- eller leverfunksjon, se veiledningen på slutten av dette punktet.)

Status epilepticus

Intramuskulær (i.m.) administrering av Pro-Epanutin er ikke anbefalt i behandlingen av status epilepticus.

Bolusdose

For raskt å få anfallskontroll hos pasienter med vedvarende kramper skal diazepam eller lorazepam gis intravenøst før administrering av Pro-Epanutin.

Bolusdosen av Pro-Epanutin er en engangsdose på 15 mg FNE/kg kroppsvekt gitt som i.v. infusjon med en hastighet på 100-150 mg FNE/ min.

Infusjonshastigheten skal, selv i akutte situasjoner, **ikke overstige 150 mg FNE / min. Se Tabell 1 for infusjonshastighet.**

Hvis tilførsel av Pro-Epanutin ikke stanser krampene, skal alternativ antikonvulsiv behandling vurderes.

Tabell 1: Bolusdose ved status epilepticus hos voksne

Status epilepticus: Eksempler på i.v. **bolusdose** på 15 mg FNE/[†]/kg og anbefalt fortynning (til 25 mg FNE/ml) og i.v. infusjonshastighet (til en maksimumshastighet på 150 mg FNE / min) ved ulike kroppsvekt.

Vekt (kg)	Dose (mg FNE)	Volum Pro-Epanutin 50 mg FNE/ml		Volum (ml) fortynningsmiddel (5% glukose eller 0,9% natriumklorid) til en ferdig konsentrasjon på 25 mg FNE/ml	Minimum infusjonstid (minutter) for å oppnå maksimal anbefalt infusjonshastighet 150 mg FNE/min
		Antall hetteglass 10 ml	Volum (ml) å trekke opp		
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

[†]FNE – fenytoinnatriumekvivalenter

Merk: Riktig dose, doseringsvolum, antall hetteglass Pro-Epanutin, volum fortynningsmiddel og minimum infusjonstid skal alltid beregnes ut ifra pasientens eksakte kroppsvekt når beregningen ikke er inkludert i eksemplene.

Vedlikeholdsdose

Anbefalt innledende vedlikeholdsdose av Pro-Epanutin på 4-5 mg FNE/kg/døgn kan gis som en engangsdose eller i to delte doser, som i.v. infusjon eller i.m. injeksjon. Den opptrappende daglige dosen skal ikke overstige 4-5 mg FNE/kg/døgn. Etter administrering av bolusdose skal vedlikeholdsdoser startes ved neste identifiserte doseringsintervall. Hvis den tiltenkte dosefrekvensen for eksempel er hver 12. time, skal den første vedlikeholdsdosen Pro-Epanutin administreres 12 timer

etter bolusdosen. Vedlikeholdsdosen skal justeres etter pasientens respons og plasmakonsentrasjoner av fenytoin tatt rett før neste vedlikeholdsdose (**se Kontroll av legemiddelnivå**).

Anbefalt infusjonshastighet (ved vedlikeholdsdose hos voksne):

50-100 mg FNE/min (**skal ikke overstige 100 mg FNE/minutt**), se tabell 2.

Pasienten skal gå over til oral vedlikeholdsdose når dette er mulig.

Tabell 2: Vedlikeholdsdose ved status epilepticus hos voksne

Status epilepticus: Eksempler ved maksimale i.v. **vedlikeholdsdoser** på 5 mg FNE/[†]/kg, anbefalt fortynning* (til 25 mg FNE/ml eller til 1.5 mg FNE/ml), og i.v. infusjonstider (ved maksimal infusjonshastighet på 100 mg FNE/minutt) ved ulike kroppsvekt.

Vekt (kg)	Dose (mg FNE)	Volum Pro-Epanutin 50 mg FNE/ml		Volum (ml) fortynningsmiddel* (5% glukose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusjonstid (minutter) for å oppnå maksimal anbefalt infusjonshastighet 100 mg FNE/min
		Antall hetteglass 10 ml	Volum (ml) å trekke opp	Til en ferdig konsentrasjon på 25 mg FNE/ml	Til en ferdig konsentrasjon på 1,5 mg FNE/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

* For i.v. infusjon skal ferdig konsentrasjon ligge mellom 1.5 og 25 mg FNE/ml

[†]FNE - fenytoinnatriumekvivalenter

Merk: Riktig dose, doseringsvolum, antall hetteglass Pro-Epanutin, volum fortynningsmiddel og minimum infusjonstid skal alltid beregnes for pasientens eksakte kroppsvekt når beregningen ikke er inkludert i eksemplene.

Anfallsprofylakse

Bolusdose

Bolusdosen av Pro-Epanutin er en engangsdose på 10-15 mg FNE/kg gitt som i.v. infusjon eller ved i.m. injeksjon.

Anbefalt infusjonshastighet (for bolusdose hos voksne):

50-100 mg FNE/min (**skal ikke overstige 100 mg FNE/minutt.**). Se Tabell 3 for infusjonshastighet.

Tabell 3: Bolusdose for anfallsbehandling eller profylakse hos voksne

Behandling og anfallsprofylakse: Eksempler ved i.v. bolusdoser på 10 mg FNE/[†]/kg*, og anbefalt fortynning^a (til 25 mg FNE/ml eller til 1,5 mg FNE/ml) samt i.v. infusjonstider (ved maksimal infusjonshastighet på 100 mg FNE/minutt) ved ulike kroppsvekt.

Vekt (kg)	Dose (mg FNE)	Volum Pro-Epanutin 50 mg FNE/ml		Volum (ml) fortynningsmiddel ^a (5% glukose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusjonstid (minutter) for å oppnå maksimal anbefalt infusjonshastighet 100 mg FNE/min
		Antall hetteglass 10 ml	Volum (ml) å trekke opp	Til en ferdig konsentrasjon på 25 mg FNE/ml	Til en ferdig konsentrasjon på 1,5 mg FNE/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

[†]FNE - fenytoinnatriumekvivalenter

^aFor i.v. infusjon skal ferdig konsentrasjon ligge mellom 1,5 og 25 mg FNE/ml

Merk: Riktig dose, doseringsvolum, antall hetteglass Pro-Epanutin, volum fortynningsmiddel og minimum infusjonstid skal alltid beregnes for pasientens eksakte kroppsvekt når beregningen ikke er inkludert i eksemplene.

Vedlikeholdsdose

Anbefalt innledende vedlikeholdsdose av Pro-Epanutin på 4-5 mg FNE/kg/døgn kan gis som en engangsdose eller i to delte doser, som i.v. infusjon eller i.m. injeksjon. Den opptrappende daglige dosen skal ikke overstige 4-5 mg FNE/kg/døgn. Etter administrering av bolusdose skal vedlikeholdsdoser startes ved neste identifiserte doseringsintervall. Hvis den tiltenkte dosefrekvensen for eksempel er hver 12. time, skal den første vedlikeholdsdosen av Pro-Epanutin administreres 12 timer etter bolusdosen.

Vedlikeholdsdosen skal justeres etter pasientens respons og plasmakonsentrasjoner av fenytoin tatt rett før neste vedlikeholdsdose (se **Kontroll av legemiddelnivå**).

Anbefalt i.v. infusjonshastighet (for vedlikeholdsdose hos voksne):

50-100 mg FNE/min (**skal ikke overstige 100 mg FNE/minutt**). Se Tabell 4 for infusjonshastighet.

Pasienten skal gå over til oral vedlikeholdsdose når dette er mulig.

Tabell 4: Vedlikeholdsdose for anfallsbehandling eller profylakse hos voksne

Behandling og profylakse av kramper, vedlikeholdsdose (voksne): Eksempler på maksimale i.v. vedlikeholdsdoser på 5 mg FNE/[†]/ml, anbefalt fortynning* (til 25 mg FNE/ml eller 1,5 mg FNE/ml) samt i.v. infusjonstider (ved maksimal infusjonshastighet på 100 mg FNE/minutt) ved ulike kroppsvekt.

Vekt (kg)	Dose (mg FNE)	Volum Pro-Epanutin 50 mg FNE/ml	Volum (ml) fortynningsmiddel* (5% glukose eller 0,9% natriumklorid)	Minimum infusjonstid (minutter) for å oppnå
-----------	---------------	---------------------------------	---	---

		Antall hetteglass 10 ml	Volum (ml) å trekke opp	Til en ferdig konsen- trasjon på 25 mg FNE/ml	Til en ferdig konsen- trasjon på 1,5 mg FNE/ml	maksimal anbefalt infusjonshastighet 100 mg FNE/min
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

* For i.v. infusjon skal ferdig konsentrat ligge mellom 1,5 og 25 mg FNE/ml

†FNE – fenytoinnatriumekvivalenter

Merk: Riktig dose, doseringsvolum, antall hetteglass Pro-Epanutin, volum fortynningsmiddel og minimum infusjonstid skal alltid beregnes for pasientens eksakte kroppsvekt når beregningen ikke er inkludert i eksemplene.

Dosering til barn

Nyfødte og barn opptil 5 år

Sikkerhet og effekt av Pro-Epanutin hos barn under 5 år er ikke undersøkt.

Barn i alderen 5 år eller eldre

Pro-Epanutin kan gis til barn (5 år eller eldre) kun ved i.v. infusjon og med samme dose (mg FNE/kg kroppsvekt) som til voksne. Dosen til barn er beregnet ut fra kunnskap om farmakokinetikken for Pro-Epanutin hos voksne og barn i alderen 5-10 år, samt kinetikken for fenytoin gitt parenteralt hos voksne og barn.

Intramuskulær (i.m.) administrering hos barn er ikke anbefalt.

For dosereduksjon hos pasienter med redusert nyre- eller leverfunksjon, se veiledningen mot slutten av dette avsnittet.

Status epilepticus

Bolusdose

For raskt å bryte anfallene hos pasienter med vedvarende kramper skal diazepam eller lorazepam gis intravenøst (i.v.) før administrering av Pro-Epanutin.

Bolusdosen av Pro-Epanutin gis som en engangsdose og er 15 mg FNE/kg kroppsvekt gitt som i.v. infusjon.

Anbefalt i.v. infusjonshastighet (for bolusdose hos barn)

2-3 mg FNE/kg/min (**skal ikke overstige 3 mg FNE/kg/min eller 150 mg FNE/min, bruk laveste infusjonshastighet**). Se Tabell 5 for infusjonshastighet.

Hvis tilførsel av Pro-Epanutin ikke stanser krampene, skal alternativ antikonvulsiv behandling vurderes.

Tabell 5: Bolusdose ved status epilepticus hos barn (5 år eller eldre)

Status epilepticus: Eksempler på i.v. bolusdoser på 15 mg FNE/[†]/kg og anbefalinger for fortynning (til 25 mg FNE/ml) samt i.v. infusjonstider (ved en maksimal hastighet på 3 mg FNE/kg/minutt) ved ulik kroppsvekt

Vekt (kg)	Dose (mg FNE)	Volum Pro-Epanutin 50 mg FNE/ml		Volum (ml) fortynningsmiddel (5% glukose eller 0,9% natriumklorid) til en ferdig konsentrasjon på 25 mg FNE/ml	Minimum infusjonstid (minutter) for å oppnå maksimal anbefalt infusjonshastighet 3 mg FNE/kg/min
		Antall hetteglass 10 mg	Volum (ml) til å trekke opp		
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

[†]FNE – fenytoinnatriumekvivalenter

Merk: Riktig dose, doseringsvolum, antall hetteglass Pro-Epanutin, volum fortynningsmiddel og minimum infusjonstid skal alltid beregnes ut ifra pasientens eksakte kroppsvekt når beregningen ikke er inkludert i eksemplene.

Vedlikeholdsdose

Anbefalt innledende vedlikeholdsdose av Pro-Epanutin er 4-5 mg FNE/kg/døgn og gis som en engangsdose eller delt på fire doser, som i.v. infusjon. Den opptrappende daglige dosen skal ikke overstige 4-5 mg FNE/kg/døgn. Etter administrering av bolusdose skal vedlikeholdsdoser startes ved neste identifiserte doseringsintervall. Hvis den tiltenkte dosefrekvensen for eksempel er hver 12. time, skal den første vedlikeholdsdosen av Pro-Epanutin administreres 12 timer etter bolusdosen.

Vedlikeholdsdosen skal justeres etter pasientens respons og via plasmakonsentrasjoner av fenytoin (**se Kontroll av legemiddelnivå**).

Anbefalt infusjonshastighet (ved vedlikeholdsdose hos barn):

1-2 mg FNE/kg/min (**skal ikke overstige 2 mg FNE/kg/minutt eller 100 mg FNE/min, bruk laveste infusjonshastighet**). Se Tabell 6 for infusjonshastighet.

Pasienten skal gå over til oral vedlikeholdsdose når dette er mulig.

Tabell 6: Vedlikeholdsdose ved status epilepticus hos barn (5 år eller eldre)

Status epilepticus: Eksempler på maksimale i.v. vedlikeholdsdoser på 5 mg FNE/[†]/kg, anbefalinger for fortynning* (til 25 mg FNE/ml eller til 1,5 mg FNE/ml) samt i.v. infusjonstider (ved maksimal infusjonshastighet på 2 mg FNE/kg/minutt) ved ulike kroppsvekt.

Vekt (kg)	Dose (mg FNE)	Volum Pro-Epanutin 50 mg FNE/ml		Volum (ml) fortynningsmiddel (5% glukose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusjonstid (minutter) for å oppnå maksimal anbefalt infusjonshastighet 2 mg FNE/kg/min
		Antall hetteglass 10 ml	Volum (ml) å trekke opp	Til en ferdig konsentrasjon på 25 mg FNE/ml	Til en ferdig konsentrasjon av 1,5 mg FNE/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. infusjon skal ferdig konsentrasjon ligge mellom 1,5 og 25 mg FNE/ml.

[†]FNE – fenytoinnatriumekvivalenter

Merk: Riktig dose, doseringsvolum, antall hetteglass Pro-Epanutin, volum fortynningsmiddel og minimum infusjonstid skal alltid beregnes for pasientens eksakte kroppsvekt når beregningen ikke er inkludert i eksemplene.

Behandling og anfallsprofylakse

Bolusdose

Bolusdosen av Pro-Epanutin gis som en engangsdose og er 10–15 mg FNE/kg gitt som i.v. infusjon.

Anbefalt infusjonshastighet for å behandle eller forebygge kramper hos barn: 1-2 mg FNE/kg/min (skal ikke overstige 2 mg FNE/kg/minutt eller 100 mg FNE/min, bruk laveste infusjonshastighet).
Se Tabell 7 for infusjonshastighet.

Tabell 7: Bolusdose for anfallsbehandling eller profylakse av kramper hos barn (5 år eller eldre)

Eksempler på i.v. bolusdoser på 10 mg FNE[†]/kg og anbefalinger for fortynning^a (til 25 mg FNE/ml eller til 1.5 mg FNE/ml) samt i.v. infusjonstider (ved maksimal infusjonshastighet på 2 mg FNE/kg/minutt) ved ulike kroppsvekt.

Vekt (kg)	Dose (mg FNE)	Volum Pro-Epanutin 50 mg FNE/ml		Volum (ml) fortynningsmiddel ^a (5% glukose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusjonstid (minutter) for å oppnå maksimal anbefalt infusjonshastighet 2 mg FNE/kg/min
		Antall hetteglass 10 ml	Volum (ml) å trekke opp	Til en ferdig konsentrasjon på 25 mg FNE/ml	Til en ferdig konsentrasjon på 1,5 mg FNE/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

[†] FNE – fenytoinnatriumekvivalenter

^aFor i.v. infusjon skal ferdig konsentrasjon ligge mellom 1,5 og 25 mg FNE/ml

Merk: Riktig dose, doseringsvolum, antall hetteglass Pro-Epanutin, volum fortynningsmiddel og minimum infusjonstid skal alltid beregnes ut ifra pasientens eksakte kroppsvekt når beregningen ikke er inkludert i eksemplene.

Vedlikeholdsdose

Anbefalt innledende vedlikeholdsdose av Pro-Epanutin er 4-5 mg FNE/kg/døgn og gis som en engangsdose eller delt på fire doser, som i.v. infusjon. Den opptrappende daglige dosen skal ikke overstige 4-5 mg FNE/kg/døgn. Etter administrering av bolusdose skal vedlikeholdsdoser startes ved neste identifiserte doseringsintervall. Hvis den tiltenkte dosefrekvensen for eksempel er hver 12. time, skal den første vedlikeholdsdosen av Pro-Epanutin administreres 12 timer etter bolusdosen.

Vedlikeholdsdosen skal justeres etter pasientens respons og plasmakonsentrasjoner av fenytoin (**se Kontroll av legemiddelnivå**).

Anbefalt infusjonshastighet (for vedlikeholdsdose hos barn):

1-2 mg FNE/kg/min (skal ikke overstige 2 mg FNE/kg/minutt eller 100 mg FNE/min, bruk laveste infusjonshastighet). Se Tabell 8 for infusjonshastighet.

Pasienten skal gå over til oral vedlikeholdsdose når dette er mulig.

Tabell 8: Vedlikeholdsdose for behandling eller profylakse av kramper hos barn (5 år eller eldre)

Eksempler på maksimale i.v. vedlikeholdsdoser på 5 mg FNE[†]/kg, anbefalinger for fortynning* (til 25 mg FNE/ml eller 1,5 mg FNE/kg) og i.v. infusjonstider (ved maksimal infusjonshastighet på 2 mg FNE/kg/minutt) ved ulik kroppsvekt.

Vekt (kg)	Dose (mg FNE)	Volum Pro-Epanutin 50 mg FNE/ml		Volum (ml) fortynningsmiddel (5% glukose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusjonstid (min) for å oppnå maksimal anbefalt infusjonshastighet 2 mg FNE/kg/min
		Antall hetteglass 10 ml	Volum (ml) å trekke opp	Til en ferdig konsentrasjon på 25 mg FNE/ml	Til en ferdig konsentrasjon på 1,5 mg FNE/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
* Ved i.v.infusjon skal den ferdige konsentrasjonen ligge mellom 1,5 og 25 mg FNE/ml. [†]FNE – fenytoinnatriumekvivalenter Merk: Riktig dose, doseringsvolum, antall hetteglass Pro-Epanutin, volum fortynningsmiddel og minimum infusjonstid skal alltid beregnes ut ifra pasientens eksakte kroppsvekt når beregningen ikke er inkludert i eksemplene.						

Systemisk behandling med fosfenytoin i mer enn 5 dager er ikke evaluert.

Eldre pasienter

En lavere bolusdose og/eller infusjonshastighet, og lavere eller mindre hyppig vedlikeholdsdose av Pro-Epanutin kan være tilstrekkelig. Fenytoinmetabolismen er noe langsommere hos eldre pasienter. En reduksjon av dose eller infusjonshastighet med 10-25% kan vurderes, og nøye klinisk overvåking er nødvendig.

Pasienter med nyre- eller leversykdom

Bortsett fra ved behandling av status epilepticus, kan en lavere bolusdose og/eller infusjonshastighet, og lavere eller mindre hyppig vedlikeholdsdose være tilstrekkelig for pasienter med nyresykdom og/eller leversykdom, og for pasienter med hypoalbuminemi. En reduksjon av dose eller infusjonshastighet med 10-25% kan vurderes og nøye klinisk overvåking er nødvendig.

Omdanningshastigheten for i.v. fosfenytoin til fenytoin kan øke hos disse pasientene. Selv om clearance av total fenytoin ikke øker, kan plasmanivåene av ubundet fenytoin være forhøyede. Ubundet konsentrasjon av fenytoin kan være forhøyet hos pasienter med hyperbilirubinemi (se pkt.

4.4). Det vil derfor være mer hensiktsmessig å måle plasmakonsentrasjoner av ubundet fenytoin enn total plasmakonsentrasjon av fenytoin hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Kontroll av legemiddelnivå

I immunologiske analysemetoder kryssreagerer fenytoin med fosfenytoin, hvilket kan medføre at plasmanivåene av fenytoin overestimeres før fullstendig omdanning har funnet sted. Kromatografiske analysemetoder (f. eks. HPLC) gir nøyaktige fenytoinkonsentrasjoner i biologiske væsker også når fosfenytoin er tilstede. Blodprøver for bestemmelse av fenytoinkonsentrasjon **skal ikke** tas før tidligst 2 timer etter i.v. infusjon av Pro-Epanutin eller 4 timer etter i.m. injeksjon av Pro-Epanutin.

Optimal anfallskontroll uten kliniske tegn på overdosering oppnås oftest ved en plasmakonsentrasjon av totalt fenytoin på 10-20 mg/l (40-80 µmol/l) eller en plasmakonsentrasjon av ubundet fenytoin på 1-2 mg/l (4-8 µmol/l).

Ved plasmakonsentrasjoner av fenytoin som opprettholdes over det terapeutiske nivået kan tegn på overdosering inntreffe (se pkt. 4.4).

Fenytoinkapsler er ca. 90 % biotilgjengelige via oral administrering. Fenytoin gitt som Pro-Epanutin har en biotilgjengelighet på 100 % etter både i.m. og i.v. tilførsel. Av den grunn kan plasmafenytoinkonsentrasjoner øke når Pro-Epanutin i.m. eller i.v. erstatter oral fenytoinnatrium-behandling. Det er imidlertid ikke nødvendig å justere de innledende dosene når oral fenytoin erstattes med Pro-Epanutin eller omvendt.

Kontroll av legemiddelnivåer kan være nyttig ved bytte mellom produkter og/eller administrasjonsmåte.

4.3 Kontraindikasjoner

Pro-Epanutin skal ikke anvendes av pasienter som er overfølsomme overfor fosfenytoinnatrium, fenytoin eller andre hydantoiner, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Parenteralt fenytoin påvirker hjertekamrenes automatisitet. Pro-Epanutin skal derfor ikke anvendes av pasienter med sinusbradykardi, sinus-atrieblokk, AV-blokk grad II eller III, eller Adams-Stokes syndrom.

Akutt intermitterende porfyri.

Samtidig administrering av Pro-Epanutin og delavirdin er kontraindisert på grunn av risikoen for tap av virologisk respons og mulig resistens mot delavirdin eller klassen ikke-nukleosid revers transkriptase-hemmere (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fenytoinnatriumekvivalenter (FNE)

Pro-Epanutin er et prodrug beregnet for parenteral administrering. Den aktive metabolitten er fenytoin. 1,5 mg fosfenytoinnatrium tilsvarer 1 mg fenytoinnatrium og kalles 1 mg fenytoinnatriumekvivalenter (FNE). Mengden og konsentrasjonen av fosfenytoin er alltid uttrykt i mg FNE.

Intravenøs (i.v) infusjonshastighet

Voksne:

Pro-Epanutin skal administreres intravenøst med en hastighet som ikke overstiger 150 mg FNE/min, på grunn av risikoen for kardiovaskulær toksisitet (se pkt. 4.2).

Barn (5 år eller eldre):

Pro-Epanutin skal administreres med en hastighet som ikke overstiger 3 mg FNE/kg/min eller 150 mg FNE/min, avhengig av hva som er laveste infusjonshastighet, på grunn av risiko for kardiovaskulær toksisitet (se pkt. 4.2).

Det er viktige forskjeller i administrering av Pro-Epanutin i forhold til parenteral fenytoinnatrium.

Feilbruk

Feilbruk i forbindelse med Pro-Epanutin har ført til at pasienter har fått feil dose av Pro-Epanutin. Pro-Epanutin finnes i 2 ml og 10 ml hetteglass i en konsentrasjon på 50 mg FNE/ml. Et 2 ml-hetteglass inneholder totalt 100 mg FNE og et 10 ml-hetteglass inneholder totalt 500 mg FNE. Det har forekommet feil når konsentrasjonen av legemidlet i hetteglasset (50 mg FNE/ml) er blitt feiltolket til å bety at det totale innholdet i hetteglasset var 50 mg FNE. Det førte til at det ble gitt en dose Pro-Epanutin som var 2 eller 10 ganger større enn normal dose.

Det har vært flere årsaker til feildosering, som forvirring rundt produktnavn, klargjøringsfeil, infusjons-/administreringsfeil samt feil beregning av dose. I noen tilfeller har overdose ført til dødsfall, inkludert hos barn under 5 år.

For å unngå feilbruk bør foreskrevet dose av Pro-Epanutin alltid uttrykkes i milligram fenytoinekvivalenter (mg FNE) (se pkt. 4.2). Det bør utvises forsiktighet for å sikre at det trekkes opp riktig volum av Pro-Epanutin fra hetteglasset ved klargjøring av legemidlet for administrering. Oppmerksomhet rundt disse detaljene kan forhindre at det oppstår feilbruk av Pro-Epanutin.

Overvåking av pasienter

Kontinuerlig overvåking med EKG, og av blodtrykk og åndedrett under hele infusjonstiden er svært viktig. Pasienten skal også observeres i den perioden der det er maksimal fenytoinkonsentrasjon i plasma, som er omtrent 30 minutter etter avsluttet infusjon av Pro-Epanutin. Utstyr for gjenoppliving må være tilgjengelig.

Kardiovaskulær sykdom

Pro-Epanutin skal anvendes med forsiktighet til pasienter med hypotensjon og alvorlig hjertesvikt. Alvorlige kardiovaskulære reaksjoner som inkluderer forsinket AV-overledning, ventrikkelflimmer, asystoli og tilfeller med dødsfall er rapportert etter fenytoin- og fosfenytoinbehandling. Hypotensjon kan også forekomme etter intravenøs tilførsel av høye doser og/eller høy infusjonshastighet, og også ved anbefalte doser og infusjonshastigheter. Det kan da bli nødvendig å redusere infusjonshastigheten eller å avbryte behandlingen (se pkt. 4.2.).

Alvorlige kardiale komplikasjoner har blitt rapportert hos eldre, barn (spesielt spedbarn) eller alvorlig syke pasienter etter administrering av fosfenytoin. Kardiale bivirkninger er også rapportert hos voksne og barn uten underliggende hjertesykdom eller komorbiditeter, og ved anbefalte doser og infusjonshastigheter. Overvåking av hjertet (og respirasjon) er derfor nødvendig ved administrering av intravenøse bolusdoser av fosfenytoin.

Pasienter med akutt cerebrovaskulær sykdom kan ha forhøyet risiko for hypotensjon og nøye overvåking er nødvendig.

Absensepilepsi

Fenytoin er ikke effektivt ved absensepilepsi. Hvis tonisk-kloniske anfall forekommer samtidig som absensepilepsi, anbefales kombinasjonsterapi.

Kramper / status epilepticus forårsaket av for rask seponering

Rask seponering av antiepileptika kan forårsake økt anfallsfrekvens og kan føre til status epilepticus.

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke at det kan foreligge økt risiko ved behandling med fosfenytoin.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Lokal toksisitet (inkludert ”purple glove syndrome”)

Ødem, misfarging og smerte distalt til injeksjonsstedet (beskrevet som ”purple glove syndrome”) har også blitt rapportert etter perifer intravenøs (i.v.) injeksjon av fosfenytoin. Dette kan i noen tilfeller være assosiert med ekstravasasjon. Syndromet kan utvikle seg flere dager etter injeksjonen. Selv om symptomene kan gå tilbake uten behandling, har hudnekrose og lemiskemi, som krever kirurgiske intervensjoner og amputasjon, forekommet i sjeldne tilfeller.

Hypersensitivitetssyndrom / legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (HSS/DRESS)

Hypersensitivitetssyndrom (HSS) eller legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert hos pasienter som tar antikonvulsiva, inkludert fenytoin og fosfenytoin. Noen av disse tilfellene har vært dødelige eller livstruende.

HSS/DRESS opptrer vanligvis, men ikke utelukkende, som feber, utslett og/eller lymfadenopati, samtidig som andre organer er involvert, for eksempel i form av hepatitt, nefritt, hematologiske avvik, myokarditt, myositt eller lungebetennelse. Innledende symptomer kan ligne en akutt virusinfeksjon. Andre vanlige manifestasjoner inkluderer artralgi, gulsott, hepatomegali, leukocytose og eosinofili. Intervallet mellom første legemiddeleksponering og symptomer er vanligvis 2–4 uker med behandling, men dette har også blitt rapportert hos personer behandlet med antikonvulsiva i 3 eller flere måneder. Dersom slike symptomer oppstår, bør pasienten evalueres umiddelbart. Fosfenytoin bør seponeres dersom en alternativ etiologi for symptomene ikke kan fastslås.

Pasienter med høyere risiko for å utvikle HSS/DRESS inkluderer pasienter med mørk hudfarge, pasienter som har opplevd dette syndromet tidligere (med fenytoin, fosfenytoin eller andre antikonvulsiva), pasienter hvor familiemedlemmer har hatt dette syndromet, og immunsupprimerte pasienter. Syndromet er mer alvorlig hos tidligere sensibiliserte personer.

Alvorlige kutane bivirkninger

Fosfenytoin kan forårsake alvorlige hudreaksjoner (SCAR), for eksempel akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og DRESS, som kan være dødelig. Selv om alvorlige hudreaksjoner kan oppstå uten advarsel, skal pasienter være på tegnene og symptomene av hudutslett og blemmer, feber eller andre tegn på hypersensitivitet, for eksempel kløe, og kontakte legen umiddelbart ved indikative tegn eller symptomer. Legen bør råde pasienten til å seponere behandlingen hvis det oppstår utslett. Hvis utslettet er av en mildere type (meslingaktig eller skarlagensfeberaktig), kan behandlingen

gjenopptas etter at utslettet er fullstendig borte. Hvis utslettet kommer tilbake når behandlingen gjenopptas, er ytterligere administrasjon av fosfentyoin eller fentyoin kontraindisert.

I publisert litteratur hentydes det at det kan være økt risiko for hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert hudutslett, SJS og TEN hos pasienter med mørk hudfarge.

Studier av pasienter med kinesisk opphav har vist en sterk assosiasjon mellom risikoen for å utvikle SJS/TEN og tilstedeværelsen av HLA-B*1502, en arvelig allelisk variant av HLA B-genet, hos pasienter som bruker karbamazepin. Begrenset data hentyder at HLA-B*1502 kan være en risikofaktor for utviklingen av SJS/TEN hos pasienter av asiatisk opphav som tar legemidler forbundet med SJS/TEN, inkludert fentyoin. Kasus-kontrollerte helgenom assosiasjonsstudier hos taiwanske, japanske, malaysiske og thailandske pasienter har identifisert en økt risiko for SCAR hos bærere av CYP2C9*3-varianten med redusert funksjon.

Litteraturrapporter antyder at kombinasjonen av fentyoin, kranieell stråling og gradvis reduksjon av kortikosteroider kan være forbundet med utviklingen av erythema multiforme og/eller Stevens-Johnson-syndrom og/eller toksisk epidermal nekrolyse.

Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) gjenspeiler en alvorlig hypersensitivitetsreaksjon mot legemidler, karakterisert av hudutslett, feber, lymfeknyteforstørrelse og påvirkning av indre organer. Tilfeller av DRESS har blitt observert hos pasienter som tar fentyoin.

CYP2C9-metabolisme

Fentyoin metaboliseres av CYP450 CYP2C9-enzymet. Pasienter som er bærere av CYP2C9*2- eller CYP2C9*3-varianter med redusert funksjon (intermediær eller langsom metabolisme av CYP2C9-substrater), kan ha en risiko for økte plasmakonsentrasjoner av fentyoin og påfølgende toksisitet. Hos pasienter som er kjent for å være bærere av CYP2C9*2- eller *3-alleler med redusert funksjon, anbefales nøye overvåking av klinisk respons, og det kan være nødvendig å overvåke fentyoinkonsentrasjoner i plasma.

Angioødem

Angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med fentyoin og fosfentyoin. Fosfentyoin skal seponeres umiddelbart dersom det oppstår symptomer på angioødem, for eksempel hvis det oppstår hevelser i ansiktet, rundt munnen eller i øvre luftveier.

Leverskade

Biotransformasjonen av fentyoin finner hovedsakelig sted i leveren.

Hepatotoksitet er ofte forbundet med hypersensitivitetssyndrom (HSS). Akutt hepatotoksitet inkludert akutt leversvikt, gulsott, hepatomegali og forhøyede serumtransaminasenivåer, har også blitt rapportert. Rekonvalesens fra akutt hepatotoksitet kan være rask, men dødelig utfall har imidlertid også forekommet. Det kliniske forløpet av akutt fentyoinhepatotoksitet varierer fra rask bedring til dødelig utfall. Hos pasienter med akutt levertoksitet bør fosfentyoin seponeres øyeblikkelig og ikke administreres på nytt.

Det hematopoietiske system

Hematopoietiske komplikasjoner, noen dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med administrering av fentyoin. Disse har inkludert trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni, agranulocytose og pancytopeni med eller uten benmargssuppresjon (se pkt. 4.8).

Pro-Epanutin må seponeres umiddelbart etter tegn på akutte hepatotoksitet og skal ikke administreres på nytt. Leukocytose, eosinofili og artralgi kan også forekomme.

Selv om det er sjelden, kan det være en økt insidens av hypersensitivitetsreaksjoner hos pasienter med mørk hud, pasienter med familiehistorie eller som har opplevd dette syndromet tidligere, og hos immunsuppressive pasienter. Syndromet er mer alvorlig hos tidligere sensibiliserte personer. Hvis en pasient er diagnostisert med AHS, må fosfenytoin eller fenytoin seponeres og det må treffes egnede støttende tiltak.

Lymfadenose

Lymfadenose (lokal eller generalisert) inkludert benign lymfeknutehyperplasi, pseudolymfom, lymfom og Hodgkins sykdom har blitt forbundet med administrasjon av fenytoin, selv om forholdet mellom årsak og effekt ikke er etablert. Det er derfor viktig å eliminere andre typer lymfeknutepatologi før behandling med Pro-Epanutin seponeres. Affeksjon av lymfeknuter kan forekomme med eller uten symptomer og tegn som ligner på HSS/DRESS som er beskrevet over. I alle tilfeller av lymfadenose er langsiktig oppfølging indisert. Det skal gjøres forsøk på å oppnå anfallskontroll ved bruk av alternative antiepileptiske legemidler.

Akutt toksisitet

Tilstander av forvirring som “delirium”, “psykose” eller “encefalopati”, eller i sjeldne tilfeller irreversibel cerebellar dysfunksjon og/eller cerebellar atrofi kan forekomme hvis plasmakonsentrasjonen av fenytoin opprettholdes over det optimale terapeutiske nivået. Ved første tegn på akutt toksisitet skal plasmakonsentrasjonen av fenytoin bestemmes (se avsnitt 4.2). Hvis plasmakonsentrasjonen av fenytoin er for høy, skal dosen av Pro-Epanutin reduseres. Hvis symptomene fortsetter, skal man seponere Pro-Epanutin.

Nyre- eller leversykdom

Pro-Epanutin skal brukes med forsiktighet til pasienter med nyresykdom og/eller leversykdom, og til de med hypoalbuminemi.

På grunn av økt fraksjon av ubundet fenytoin hos pasienter med nyre- eller leversykdom, eller med hypoalbuminemi, skal tolkningen av total fenytoin-plasmakonsentrasjoner gjøres med forsiktighet, siden dette ikke nødvendigvis gjenspeiler den farmakologisk aktive ubundne konsentrasjonen. Ubundet konsentrasjon av fenytoin kan være forhøyet i pasienter med hyperbilirubinemi. Ubundet fenytoin-konsentrasjon er en mer hensiktsmessig måleparameter hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). Justering av dosen kan være nødvendig til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, eldre pasienter samt alvorlig syke pasienter (se pkt. 4.2). Disse pasientene kan vise tidlige tegn på fenytoin-toksitet eller få mer uttalte bivirkninger på grunn av endret kinetikk for fosfenytoin og fenytoin.

Pro-Epanutin gir en fosfatbelastning på 0,0037 mmol fosfat/mg fosfenytoinnatrium. Pro-Epanutin skal gis med forsiktighet til pasienter som må begrense sitt fosfatinntak, f.eks. pasienter med alvorlig nyresvikt.

Sensoriske forstyrrelser

Forekommer i gjennomsnitt hos 13 % av pasientene som behandles med Pro-Epanutin. Forbigående kløe, varme, brennende følelse eller kribling i lysken kan opptre under og straks etter intravenøs infusjon av Pro-Epanutin. Symptomene er ikke tegn på en allergisk reaksjon, og kan minskes eller unngås helt ved langsommere infusjonshastighet eller ved at infusjonen avbrytes midlertidig.

Diabetes

Fenytoin kan øke blodsukkernivået hos diabetespasienter.

Alkoholbruk

Akutt alkoholinntak kan øke plasmanivåene av fenytoin. Kronisk alkoholbruk kan redusere plasmanivåene av fenytoin.

Fertile kvinner

Pro-Epanutin kan forårsake fosterskade hvis det gis til gravide. Prenatal eksponering overfor fenytoin kan øke risiko for medfødte misdannelser og andre utviklingsskader (se pkt. 4.6).

Natriuminnhold

Når den totale mengde natrium beregnes, skal enhver fortykning av fosfenytoinnatrium-injeksjon med oppløsninger som inneholder natriumklorid tas i betraktning (se pkt. 6.6).

Fosfenytoinnatrium til injeksjon 75 mg/ml inneholder 8,5 mg natrium per ml.

Pro-Epanutin er tilgjengelig i 10 ml og 2 ml hetteglass.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 85 mg natrium. Dette tilsvarer 4,25 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 gram for en voksen person.

Hvert 2 ml hetteglass inneholder 17 mg natrium. Dette tilsvarer 0,85 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 gram for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

De legemiddelinteraksjoner som kan inntreffe etter tilførsel av Pro-Epanutin, er de samme som de man kan forvente skal inntreffe med legemidler som interagerer med fenytoin. Fenytoinmetabolismen er metningsbar, og andre legemidler som bruker de samme metabolismeveier kan påvirke plasmakonsentrasjonen av fenytoin. Mange legemidler kan øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av fenytoin. Likeledes kan fenytoin påvirke metabolismen av en rekke andre legemidler på grunn av sin kraftige enzyminduserende effekt. Bestemmelse av plasmakonsentrasjonen av fenytoin er særskilt nyttig ved mistanke om legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.2).

Man kjenner ingen andre legemidler som påvirker omdannelsen av fosfenytoin til fenytoin.

Fenytoin er i stor utstrekning bundet til plasmaproteiner, og kan forårsake kompetitiv fortrengning fra proteinenes bindingssteder. Legemidler som i stor utstrekning bindes til albumin kan også øke den ubundne fraksjonen av fosfenytoin, og dermed skape forutsetninger for en hurtigere omdanning av fosfenytoin til fenytoin. Fenytoin metaboliseres hovedsakelig via hepatisk cytokrom P450-, CYP2C9- og CYP2C19-enzymmer.

En hemming av fenytoinmetabolismen kan resultere i en signifikant økning av plasmakonsentrasjonen av fenytoin, med øket risiko for fenytoinbivirkninger. Fenytoin er også en potent induktor av de hepatiske enzymene som metaboliserer legemidler, og kan redusere nivåene av legemidler som metaboliseres av disse enzymene.

Følgende legemiddelinteraksjoner er de som forekommer oftest sammen med fenytoin:

Legemidler som kan øke serumfenytoinkonsentrasjoner oppført etter sannsynlig mekanisme:

Legemiddel ^a	Mekanisme
Antineoplastiske midler (fluorouracil) Azolantifungaler (ketokonazol, itraconazol, flukonazol, mikonazol) Capecitabin Fluvastatin Glibenklamid Sulfafenazol	CYP2C9-hemming
Felbamat Okскарbazepin Topiramet	CYP2C19-hemming
Azapropazone	CYP2C9/2C19-

Fluvoksamin Nifedipin Sertralin Tiklopidin Tolbutamid Vorikonazol	hemming
Akutt alkoholinntak Amiodaron Amfotericin B Kloramfenikol Diltiazem (høye doser) Disulfiram Fluoksetin H2-antagonister (cimetidin) Halotan Isoniazid Metylfenidat Østrogener Omeprazol Fentiaziner Fenylbutazon Salisylater Natriumvalproat Succinimider (etosuksimid) Sulfonamider (sulfadiazin, sulfametizol, sulfametoksazol, trimetoprim) Takrolimus Trazodon Viloksazin	Ukjent mekanisme
^a Denne listen er ikke ment å være utfyllende eller komplett. Se preparatomtalen til hvert enkelt legemiddel.	

Legemidler som kan redusere plasmafenytoinkonsentrasjoner, oppført etter sannsynlig mekanisme:

Legemiddel ^a	Mekanisme
Rifampicin	CYP2C/2C19-stimulerende
Antineoplastiske midler (bleomycin, karboplatin, cisplatin, doksorubicin, metotreksat) Kronisk alkoholmisbruk Diazoxid Folsyre Fosamprenavir Nelfinavir ^b Teofyllin Vigabatrin Ritonavir Johannesurt	Ukjent
^a Denne listen er ikke ment å være utfyllende eller komplett. Se preparatomtalen til hvert enkelt legemiddel. ^b Samtidig administrasjon av nelfinavirtabletter (1,25 mg to ganger daglig) med fenytoinkapsler (300 mg én gang om dagen) endret ikke plasmakonsentrasjonen til nelfinavir. Samtidig administrasjon av nelfinavir reduserte imidlertid AUC-verdiene til fenytoin (totalt) og fritt fenytoin med henholdsvis 29 % og 28 %. Plasmakonsentrasjonene til fenytoin må overvåkes under samtidig behandling med nelfinavir.	

Legemidler som kan øke eller redusere fenytoinkonsentrasjoner, oppført etter sannsynlig mekanisme:

Legemiddel ^a	Mekanisme
Antineoplastiske midler Karbamazepin Klordiazepoxid Ciprofloxacin Diazepam Fenobarbital Fentiaziner Natriumvalproat ^b Valproinsyre ^b Visse antacidum	Ukjent
^a Denne listen er ikke ment å være utfyllende eller komplett. Se preparatomtalen til hvert enkelt legemiddel. ^b Natriumvalproat og valproinsyre er liknende legemidler. Betegnelsen valproat brukes for begge disse legemidlene.	

Legemidler hvis serumnivå og/eller effekter kan bli endret av fenytoin, oppført etter sannsynlig mekanisme:

Legemiddel ^a	Mekanisme
Antineoplastiske midler (f.eks Teniposid) Atorvastatin Karbamazepin Cyklosporin Disopyramid Efavirenz Erytromycin Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Metadon Nelfinavir Nevromuskulære blokkerende midler (pankuron, vekuron) Nicardipin Nifedipin Nisoldipin Praziquantel Ritonavir Sakinavir Simvastatin Verapamil	CYP3A4-induktor
Klorpropamid Fluvastatin	CYP2C9/2C19-induktor
Teofyllin	CYP1A2-induktor
Albendazol Antibaktrielle midler (doksycyklin, rifampicin, tetrasyklin) Antikoagulantia (warfarin, apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban) Blodplatehemmer (tikagrelor) Antifungale midler (azoler, posakonazol, vorikonazol) Cisatrakurium Kortikostereoider Kardiovaskulære midler (digoksin, nimodipin, kinidin) Delavirdin Furosemid Glibenklamid Hormoner (østrogener, orale prevensjonsmidler) (se pkt. 4.4 og 4.6) Lakosamid Lamotrigin Meksiletin Fenobarbital Psykotropiske midler (paroksetin, klozapin, kvetiapin) Rokuronium Natriumvalproat ^b Valproinsyre ^b Vitamin D	Ukjent
Tenofovirafenamid Afatinib	P-glykoprotein-induktor
^a Denne listen er ikke ment å være utfyllende eller komplett. Se preparatomtalen til hvert enkelt legemiddel. ^b Natriumvalproat og valproinsyre er liknende legemidler. Betegnelsen valproat brukes for begge disse legemidlene.	

Selv om det ikke er en reell farmakokinetisk interaksjon, kan trisykliske antidepressiver og fenotiaziner fremkalle anfall hos mottakelige pasienter, og det kan hende at Pro-Epanutin-dosen må justeres.

Hyperammonemi ved samtidig bruk av valproat

Det er sett en økt risiko for valproat-assosiert hyperammonemi ved samtidig bruk av fenytoin og valproat. Pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene bør monitoreres for tegn og symptomer på hyperammonemi.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig bruk av paroksetin eller sertralin med fenytoin kan senke terskelen for anfall. Fenytoin kan øke serumglukosenivåer, og derfor kan det være nødvendig å justere for insulin eller orale antidiabetiske midler (glibenklamid, tolbutamid).

Interaksjon legemiddel - laboratorieanalyser

Fenytoin kan redusere serumkonsentrasjonene av T₄. Fenytoin kan også gi lave resultater i dexametason- og metyrapon-analysene. Dette kan være et artefakt. Fenytoin kan forårsake forhøyet blodglukose eller øke serumkonsentrasjonene av alkaliske fosfataser og gamma-glutamyltransferase (GGT). Fenytoin kan påvirke analysen av kalsium- og glukose-metabolismen i blodet.

Fenytoin kan senke serumnivåene av folater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Generell risiko knyttet til antiepileptika

Når det gjelder potensiell risiko for fosteret, der risiko er forårsaket av både anfall og antiepileptisk behandling skal om mulig medisinsk rådgivning tilbys alle fertile kvinner som får antiepileptisk behandling, spesielt til kvinner som planlegger å bli gravide og kvinner som er gravide. Antiepileptisk behandling skal vurderes regelmessig, spesielt når en kvinne planlegger å bli gravid. En plutselig seponering av behandling med antiepileptiske legemidler (AED) bør unngås hos gravide kvinner som behandles for epilepsi, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for kvinnen og fosteret. Generelt foretrekkes monoterapi til behandling av epilepsi under graviditet der dette er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan gi en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Risiko relatert til fenytoin

Fenytoin går over i placenta hos mennesker. Tilsvarende fenytoinkonsentrasjoner er rapportert i navlestrengsblod og maternelt blod.

Eksposering for fenytoin under fosterstadiet øker risikoen for medfødte misdannelser og andre utviklingsskader. Insidensen av misdannelser hos barn som er født av kvinner med epilepsi og som blir behandlet med antiepileptika (fenytoin og/eller andre) omkring 10%. Dette er 2 til 3 ganger høyere sammenlignet med den generelle populasjonen. Misdannelser som leppe-ganespalte, hjertefeil, ansiktsmisdannelser, underutvikling av negler og fingre og vekst-forstyrrelser (inkludert mikrocefali) er rapportert hos barn født av kvinner med epilepsi som har tatt fenytoin under graviditeten. Fostertoksisitet, utviklingstoksisitet og teratogenisitet ble observert hos unger av rotter som fikk fenytoin alene eller sammen med andre antiepileptika da de var drektige, lignende de som var rapportert med fenytoin (se pkt. 5.3). Nevrologisk utviklingsrisikoer rapportert hos barn født av kvinner med epilepsi som tok fenytoin alene eller i kombinasjon med andre antiepileptika under graviditet. Studier relatert til nevrologisk utviklingsrisiko hos barn som ble eksponert for fenytoin under svangerskap er motstridende, men en risiko kan ikke utelukkes. Det har vært rapportert om flere

maligne tilfeller, inkludert neuroblastom, hos barn av mødre som fikk fenytoin under graviditeten. Betydningen av de ulike antiepileptika og andre faktorer er imidlertid ikke fastslått.

Pro-Epanutin skal ikke brukes av fertile kvinner, kvinner som planlegger å bli gravide, eller gravide kvinner, med mindre det er et klinisk behov, og dersom kvinnen, om mulig, er gjort oppmerksom på risiko knyttet til det å ta fosfenytoin i svangerskapet.

En økning i frekvensen av anfall kan forekomme under graviditet pga. endret fenytoinfarmakokinetikk. Regelmessig måling av fenytoinkonsentrasjoner i plasma kan være viktig i behandlingen av gravide kvinner for å gi en egnet veiledende dosejustering (se pkt. 4.2). Det vil imidlertid trolig være nødvendig å gå tilbake til opprinnelig dosering i barselperioden.

Hos fertile kvinner

Pro-Epanutin skal ikke brukes av fertile kvinner med mindre andre antiepileptika er ineffektive eller ikke tolereres, og dersom kvinnen, om mulig, er gjort oppmerksom på risiko for mulig skade på fosteret og hvor viktig det er å planlegge graviditeten. Fertile kvinner må bruke effektive prevensjonsmidler. Graviditetstesting av fertile kvinner må vurderes før behandling med Pro-Epanutin igangsettes.

Pro-Epanutin kan gi redusert effekt av hormonelle prevensjonsmidler, og derfor bør fertile kvinner få råd om bruk av andre egnede prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Kvinner som planlegger å bli gravide, og gravide kvinner

Hvis det er mulig, bør man prøve å bytte til egnet alternativ behandling før befruktning. Pro-Epanutin skal ikke seponeres før annen behandlingen er vurdert. Hvis det er mulig, skal pasientene informeres om potensiell fare for fosteret. Hvis behandlingen med Pro-Epanutin fortsettes i løpet av graviditeten etter nøye vurdering av nytte og risiko, er det anbefalt å bruke den laveste effektive dosen og igangsette spesiell prenatal overvåking med hensyn til mulig forekomst av angitte misdannelser.

Hos nyfødte

Det har vært rapportert om blødningssyndrom hos nyfødte barn der mor har epilepsi og har fått fenytoin. K-vitamintilskudd har vist å forebygge eller rette opp denne mangelen, og det er anbefalt å gi tilskudd til mor i siste måneden av svangerskapet og til nyfødte etter fødselen.

Overvåking etter fødsel / barn

Ved en eventuell eksponering under graviditeten bør barnet nøye overvåkes med tanke på nevrologiske utviklingssykdommer, slik at spesialisthjelp kan tilkalles så snart som mulig dersom behov.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt fosfenytoin utskilles i morsmelk. Etter administrering av oral fenytoin går fenytoin over i morsmelk i lave konsentrasjoner. Fosfenytoin bør derfor ikke brukes under amming.

Fertilitet

I dyrestudier hadde fosfenytoin ingen virkning på fertiliteten hos hannrotter, men gav redusert fertilitet hos hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner ettersom behandling med fosfenytoin kan gi CNS-bivirkninger som svimmelhet og søvnighet (se pkt.4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier hos voksne som har fått Pro-Epanutin. Listen omfatter også bivirkninger som er rapportert spontant etter både akutt og kronisk bruk av fenytoin.

De viktigste kliniske bivirkningene forårsaket av intravenøs bruk av fosfenytoin eller fenytoin, er kardiovaskulær kollaps og/eller sentralnervesystemdepresjon. Hypotensjon kan forekomme når et av legemidlene administreres raskt intravenøst.

De kliniske bivirkningene som oftest ble observert ved bruk av fosfenytoin i kliniske studier var nystagmus, svimmelhet, kløe, parestesier, hodepine, somnolens og ataksi. Med to unntak er disse bivirkningene ofte forbundet med administrasjon av fenytoin intravenøst. Parestesi og kløe har imidlertid blitt sett mye oftere etter fosfenytoinadministrasjon, og forekom oftere når fosfenytoin ble administrert intravenøst enn intramuskulært. Disse bivirkningene var dose- og hastighetsrelatert.

I tabellen nedenfor er alle bivirkningene, som forekom ved en insidens høyere enn placebo og hos mer enn én pasient, oppført etter klasse og hyppighet (svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkninger i rekkefølge av synkende alvorlighetsgrad.

Ytterligere reaksjoner rapportert etter markedsføring er oppført med hyppigheten «Ikke kjent».

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Ikke kjent	levkopeni, granulocytopeni, agranulocytose, pancytopeni med eller uten beinmargssuppresjon, trombocytopeni, aplastisk anemi, lymfadenose. Noen av disse rapportene har vært dødelige.
------------	---

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent	anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, hypersensitivitetssyndrom, periarteritis nodosa, immunglobulinabnormiteter, angioødem (se pkt. 4.4).
------------	--

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent	hyperglykemi, appetittforstyrrelse
------------	------------------------------------

Psykiatriske lidelser

Vanlige	euforisk humør
Mindre vanlige	nervøsitet, forvirring, unormal tenkemåte

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige	nystagmus, svimmelhet
Vanlige	paraestesi, ataksi, somnolens, hodepine, skjelving, unormal koordinasjon, dysgeusi, stupor, dysartri
Mindre vanlige	hypoestesi, økte reflekser, hyporefleksi
Ikke kjent	ekstrapyramidal sykdom, dyskinesi inkludert chorea, dystoni og flapping som ligner det som induseres av fentiaziner eller andre nevroleptiske legemidler, dødsighet, motoriske rykninger, insomni, toniske anfall. En hovedsakelig sensorisk perifer polynevropati har blitt observert hos pasienter som får langvarig behandling med fenytoin. Insidensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger forbundet med SNS og sensoriske forstyrrelser var høyere ved høyere doser og hastigheter.

Øyesykdommer

Vanlige	uskarpt syn, synshemming
Mindre vanlige	diplopi

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige	tinnitus, vertigo
Mindre vanlige	hypoakusi

Hjertesykdommer

Mindre vanlige	hjertestans
Ikke kjent	alvorlige kardiotoxiske reaksjoner med redusert aktivitet i ledningssystemet atrielt og ventrikulært (inkludert bradykardi og alle grader av hjerteblokk), ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps (se pkt. 4.4).

Karsykdommer

Vanlige	vasodilatasjon, hypotensjon
---------	-----------------------------

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Ikke kjent	pneumonitt, forandringer i respirasjonsfunksjon inkludert respirasjonsstans. Noen av disse reaksjonene har vært dødelige (se pkt. 4.2).
------------	---

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige	kvalme, munntørrehet, oppkast
Mindre vanlige	hypoestesi av tungen
Ikke kjent	gingival hyperplasi, forstoppelse

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent	toksisk hepatitt, hepatocellulær skade
------------	--

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige	pruritus
Vanlige	ekchymose
Mindre vanlige	utslett. Andre mer alvorlige og sjeldne typer har inkludert bulløs, eksfoliativ og purpurisk dermatitt, lupus erythematosus, Stevens-Johnson-syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4).
Ikke kjent	hirsutisme, hypertrikose, grovere ansiktstrekk, forstørrelse av leppene, Peyronies sykdom, Dupuytren's kontraktur, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4) og urtikaria.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige	muskelsvakhet, muskelrykninger, muskelspasmer
Ikke kjent	systemisk lupus erythematosus, polyartritt, "purple glove syndrome" (se pkt. 4.4).

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent	interstitiell nefritt
------------	-----------------------

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige	reaksjon ved injeksjonsstedet, smerte ved injeksjonsstedet, asteni, frysninger
Ikke kjent	følelse av varme eller kiling i lysken

Det har blitt rapportert om redusert benmineraltetthet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos pasienter på langvarig behandling med fenytoin. Mekanismen som fenytoin påvirker benmetabolisme med, har ikke blitt identifisert.

Pediatrisk populasjon

I kontrollerte kliniske studier med intravenøs administrering av fosfenytoin til pediatriske pasienter med epilepsi, eller til nevrokirurgiske pasienter, var generell forekomst og typer bivirkninger lik hos barn og voksne som ble behandlet med fosfenytoin.

I en åpen farmakokinetisk sikkerhets- og toleransestudie (982-028) av fosfenytoin hos barn (nyfødte og opptil 16 år) forekom følgende bivirkninger med en hyppighet på mer enn 5 % hos 96 individer som ble behandlet med intravenøs fenytoin: Brekninger (29,8 %), nystagmus (17,7 %), ataksi (10,4 %), feber (8,3 %), nervøsitet (7,3 %), pruritus (6,3 %), somnolens (6,3 %), hypotensjon (5,2 %) og utslett (5,2 %).

Ingen trender i laboratorieendringer ble observert hos pasienter behandlet med Pro-Epanutin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Kvalme, brekninger, letargi, takykardi, bradykardi, asystoli, hjertestans, hypotensjon, synkope, hypokalsemi, metabolisk acidose og dødsfall er rapportert ved overdosering med Pro-Epanutin.

Tidlige symptomer på fosfenytointoksisitet er de samme som de som er forbundet med fenytointoksisitet. Disse er nystagmus, ataksi, og dysartri. Irreversibel cerebellar dysfunksjon og atrofi har blitt rapportert med fenytoin. Andre tegn er tremor, hyperrefleksi, letargi, utydelig tale, kvalme, oppkast, bevisstløshet og hypotensjon. Det er en viss risiko for fatal respiratorisk og sirkulatorisk depresjon. Den plasmakonsentrasjon av fenytoin hvor toksiske effekter inntreffer viser stor individuell variasjon. Sideblikknystagmus opptrer vanligvis ved 20 mg/l, ataksi ved 30 mg/l, og dysartri og letargi opptrer når plasmakonsentrasjonen er over 40 mg/l. Det er imidlertid rapportert om fenytoinkonsentrasjoner på opptil 50 mg/l uten kliniske tegn på toksisitet. Så mye som 25 ganger den terapeutiske dosen av fenytoin er blitt tatt, hvilket medførte plasmakonsentrasjoner av fenytoin på over 100 mg/l, med komplett restitusjon.

Behandling ved overdosering er symptomatisk siden man ikke kjenner til noen antidot til fosfenytoin eller fenytoin. Respirasjon og sirkulasjon må nøye overvåkes, og nødvendige støttetiltak bør gjennomføres. Hemodialyse kan overveies, siden fenytoin ikke er fullstendig bundet til plasmaproteiner. Total utskiftingstransfusjon har blitt brukt som behandling ved alvorlig forgiftning hos barn. Ved akutt overdose bør man tenke på muligheten av pasientens anvendelse av andre CNS-depressiva, herunder alkohol.

Format og fosfat er metabolitter av fosfenytoin, og kan derfor bidra til forgiftningssymptomene etter en overdose. Tegn på formatforgiftning ligner dem ved metanolforgiftning, og er assosiert med alvorlig metabolsk acidose. Store mengder fosfat, tilført hurtig, skulle teoretisk kunne forårsake hypokalsemi med parestesier, muskelspasmer og kramper. Konsentrasjonen av frie kalsiumioner kan måles, og hvis denne er lav, kan dette anvendes til å styre behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptikum. ATC-kode: N03AB05 Fosfenytoin er en prodrug til fenytoin, og dets antikonvulsive effekt kan derfor tilskrives fenytoin.

De farmakologiske og toksikologiske effektene av fosfenytoinnatrium omfatter tilsvarende effekter for fenytoin.

Den cellulære mekanismen som man mener forklarer fenytoinets antikonvulsive effekt, innbefatter modulering av nervecellenes spenningsavhengige natriumkanaler, hemning av kalsiumflyten over nervemembraner, modulering av nervecellenes spenningsavhengige kalsiumkanaler og en økning av

natrium-kalium ATPase-aktiviteten i nerveceller og gliaceller. Moduleringen av natriumkanaler kan være en grunnleggende antikonvulsiv mekanisme, ettersom denne egenskapen finnes hos flere andre antikonvulsive legemidler i tillegg til fenytoin.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Fosfenytoin er en prodrug til fenytoin. 1 mol fosfenytoin omdannes hurtig til 1 mol fenytoin.

Kinetikk for fosfenytoin

Absorpsjon og Biotilgjengelighet

Når Pro-Epanutin gis ved i.v. infusjon, oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av fosfenytoin ved slutten av infusjonen. Fosfenytoin er fullstendig biotilgjengelig etter i.m. administrering av Pro-Epanutin. Maksimal konsentrasjon oppnås ca. 30 minutter etter administrering. Plasmakonsentrasjonen av fosfenytoin er lavere men synker langsommere etter i.m. administrering sammenliknet med i.v. administrering, på grunn av den tid som medgår til absorpsjon av fosfenytoin fra injeksjonsstedet.

Distribusjon

Fosfenytoin er i høy grad bundet (95- 99 %) til plasmaproteiner, primært albumin. Bindingen til plasmaproteiner kan mettes, hvilket medfører at den ubundne andelen øker når totalkonsentrasjonene av fosfenytoin øker. Fosfenytoin fortrenger fenytoin fra proteinbindingsstedene. Distribusjonsvolumet for fosfenytoin øker med øket dose og tilførselshastighet, og er mellom 4,3 og 10,8 l.

Metabolisme og utskillelse

Hydrolysen av fosfenytoin til fenytoin gir 2 metabolitter, fosfat og formaldehyd. Formaldehyd omdannes deretter til format, som igjen metaboliseres via en folatavhengig mekanisme. Fosfat og formaldehyd (format) kan ha viktige biologiske effekter. Disse effektene opptrer dog normalt ved konsentrasjoner som er betydelig høyere enn de man får når Pro-Epanutin administreres i henhold til anbefalt dosering.

Halveringstiden for omdannelse av fosfenytoin til fenytoin er ca. 15 minutter. Hvordan omdannelsen av fosfenytoin foregår er ikke fastslått, men fosfataser spiller trolig en viktig rolle. Hvert mmol fosfenytoin metaboliseres til 1 mmol fenytoin, fosfat og format.

Fosfenytoin utskilles ikke i urinen.

Kinetikk for fenytoin (etter tilførsel av fosfenytoinnatrium)

Kinetikken for fenytoin etter i.v. administrering av Pro-Epanutin er kompleks. Når legemidlet anvendes i akutte situasjoner (f. eks. status epilepticus), kan administrasjonshastigheten være avgjørende for den kliniske effekten.

Man har empirisk bestemt en infusjonshastighet for Pro-Epanutin som gjør fenytoin tilgjengelig i samme mengde og med samme hastighet som ved en infusjon av 50 mg fenytoinnatrium/min.

Følgende tabell viser farmakokinetiske parametre for fosfenytoin og fenytoin etter i.v. og i.m. administrering av Pro-Epanutin.

Farmakokinetiske parametre (middelverdier) etter administreringsmåte.

Administreringsmåte	Dose (mg FNE)	Dose (mg FNE/kg)	Infusjonshastighet (mg FEN/min)	Fosfenytoin			Totalt fenytoin		Fritt fenytoin (ubundet)	
				C _{max} (mikrog/ml)	T _{max} (timer)	t _{1/2} (min)	C _{max} (mikrog/ml)	T _{max} (timer)	C _{max} (mikrog/ml)	T _{max} (timer)
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
-------------	------	------	-----	-----	------	------	------	------	------	------

Dose =	fosfentytoin-dose (fentytoinnatrium-ekvivalenter [mgFNE] eller fentytoinnatrium-ekvivalenter/kg [mgFNE/kg]).
Infusjonshastighet =	infusjonshastighet for fosfentytoin (mg fentytoinnatrium-ekvivalenter/min [mg FNE/min]).
C _{max} =	maksimum plasmakonsentrasjon (µg/ml).
T _{max} =	tid til C _{max} (timer)
t ½ =	terminal halveringstid (min)

Absorpsjon/biotilgjengelighet

Fosfentytoin omdannes hurtig og fullstendig til fentytoin etter i.v. eller i.m. administrering av Pro-Epanutin. Dermed er biotilgjengeligheten for fentytoin den samme etter administrering av Pro-Epanutin som etter parenteral administrering av fentytoin.

Distribusjon

Fentytoin er i høy grad bundet til plasmaproteiner, primært albumin, dog i mindre grad enn fosfentytoin. I fravær av fosfentytoin er omtrent 12 % av alt fentytoin i plasma ubundet i hele det terapeutiske konsentrasjonsområdet. Fosfentytoin fortrenger fentytoin fra protein-bindingsstedene, hvilket øker den ubundne fraksjonen av fentytoin (opptil 30 % ubundet) i den perioden som går med for omdannelsen av fosfentytoin til fentytoin (omtrent 0,5 til 1 time etter infusjonen).

Distribusjonsvolumet for fentytoin er mellom 24,9 og 36,8 liter.

Metabolisme og utskillelse

Fentytoin som dannes fra tilført Pro-Epanutin metaboliseres i stor grad i leveren og utskilles i urinen primært som 5-(p-hydrokso-fenyl)-5-fenylhydantoin og dets glukuronid; små mengder uforandret fentytoin (1-5 % av Pro-Epanutin-dosen) gjenfinnes i urinen. Levermetabolismen av fentytoin kan mettes. Etter tilførsel av i.v. engangsdoser av Pro-Epanutin på 400-1200 mg FE, varierer AUC for totalt og ubundet fentytoin mer enn hva som kan forklares av forskjellen i dose. Etter slike doser Pro-Epanutin er de gjennomsnittlige halveringstidene for totalt fentytoin 12,0 til 28,9 timer. Dette stemmer overens med halveringstidene for tilsvarende doser av parenteralt fentytoin, og viser en tendens til å bli lengre ved høyere plasmakonsentrasjoner av fentytoin.

Pasientfaktorer

Pasienter med nyre- eller leversykdom

Fosfentytoin omdannes raskere til fentytoin hos pasienter med nyre- eller leversykdom enn hos andre pasienter ettersom proteinbindingen minsker på grunn av lavt serumalbumin ved disse sykdomstilstandene. Graden av omdannelse til fentytoin påvirkes ikke. Fraksjonen av ubundet fentytoin er økt hos pasienter med nyre- eller leversykdom, eller med hypoalbuminemi. Ubundet konsentrasjon av fentytoin kan være forhøyet i pasienter med hyperbilirubinemi. Fentytoinmetabolismen kan være nedsatt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, hvilket fører til økte plasmakonsentrasjoner av fentytoin (se pkt. 4.2).

Eldre pasienter

Pasientens alder har ingen større betydning for fosfentytoins farmakokinetikk. Fentytoin-clearance har en tendens til å minke med stigende alder, og er 20 % lavere hos pasienter over 70 år sammenlignet med pasienter mellom 20 og 30 år (se pkt. 4.2).

Kjønn

Farmakokinetikken til fosfentytoin og fentytoin er den samme hos menn og kvinner.

Pediatrisk populasjon

Begrensede studier på barn (5-10 år) som har fått Pro-Epanutin viser at fosfentytoin- og fentytoin-konsentrasjonskurvene stemmer overens med de man ser hos voksne pasienter som har fått sammenlignbare doser FNE/kg kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet av fosfenytoin er kvalitativt og kvantitativt overensstemmende med fenytoin ved sammenlignbare doser.

Karsinogenisitetstudier med fosfenytoin er ikke tilgjengelige. Ettersom fosfenytoin er en prodrug til fenytoin, kan resultatene av karsinogenisitetstudier med fenytoin ekstrapoleres.

Karsinogenisitetstudier på mus har vist en økt insidens av levertumorer ved plasmakonsentrasjoner av fenytoin som nærmer seg behandlingsområdet. Lignende studier på rotter har vist en inkonsistent økning i levertumorer. Den kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

Genotoksisitetstudier *in vitro* viste at fosfenytoin ikke var mutagent i bakterieceller eller i pattedyrceller. Det er klastogent *in vitro*, men ikke *in vivo*.

Skader på embryo og foster samt utviklingsforstyrrelser oppstod hos avkommet til rotter som fikk fosfenytoin før og under paring, drektighet og amming. Ingen påvirkning på utviklingen ble sett hos avkommet til kaniner som fikk fosfenytoin under drektigheten. Misdannelser er rapportert hos avkommet til drektige kaniner som fikk fenytoin. Perinatale/postnatale virkninger på rotter omfatter redusert vekst hos avkommet og påvirkning på atferd. Fosfenytoin hadde ingen virkning på fertiliteten hos hannrotter. Hos hunnrotter ble det observert endrede brunstsykluser, forlenget drektighet og forsinket brunst.

Lokal irritasjon etter i.v. eller i.m. administrering eller utilsiktet perivenøs administrering var mindre alvorlig med fosfenytoin enn med fenytoin, og stort sett sammenlignbar med det man så etter injeksjon med vehikkelen. Om fosfenytoin gir intraarteriell irritasjon er ikke utredet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Trometamol

Saltsyre til pH 8,8

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 2 år

Tilberedte infusjonsvæsker: Legemidlet skal brukes umiddelbart etter fortynning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Ufortynnet legemiddel kan oppbevares ved romtemperatur (8 °C – 25 °C) i opptil 24 timer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml og 10 ml ubehandlet Type I klart hetteglass (som inneholder henholdsvis 2 ml og 10 ml oppløsning) med Fluorotec-belagt propp, og aluminiumsforsegling med flip-off-lock.

Pakningsstørrelser:

5 × 2 ml, 10 × 2 ml, 25 × 2 ml, 10 × (5 × 2 ml)

5 × 10 ml, 10 × 10 ml, 5 × (5 × 10 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pro-Epanutin må fortynnes til en konsentrasjon på mellom 1,5 og 25 mg FNE/ml før infusjon, med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske (se pkt. 4.2). Etter fortynning er Pro-Epanutin kun egnet for umiddelbar bruk.

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel skal destrueres etter åpning.

Hetteglass som inneholder synlige partikler eller bunnfall skal ikke brukes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0098-03075

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.11.1999

Dato for siste fornyelse: 16.11.2009

10. OPPDATERINGSDATO

19.07.2024