FASS

Pro-Epanutin®

Rx EF

Pfizer

Koncentrat till infusionsvätska, lösning/injektionsvätska, lösning 75 mg/ml (50 mgFE/ml)
(Klar, färglös till blekgul steril lösning.)

Antiepileptikum

Aktiv substans:
Fosfenytoin

ATC-kod:
N03AB05

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-07.

Indikationer

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

- för att bryta status epilepticus av tonisk-klonisk (grand mal) typ (se avsnitt Dosering).

- för att förebygga och behandla kramper som inträffar i samband med neurokirurgiska ingrepp och/eller skallskador.
- för att ersätta oralt fenytoin, när oral administrering ej är möjlig och/eller kontraindicerad.

Kontraindikationer

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

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

Akut intermittent porfyri.

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

Dosering

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

dock noteras att det finns viktiga skillnader i administrering av Pro-Epanutin jämfört med parenteralt administrerat fenytoinnatrium (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Fenytoinnatriumekvivalenter (FE)

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

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

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

Administrering

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

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

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

Lösning som innehåller partiklar eller är missfärgad ska inte användas.

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

Dosering

Intravenös (i.v.) infusion

Pro-Epanutin ska spädas i glukoslösning 50 mg/ml eller natriumkloridlösning 9 mg/ml före intravenös infusion. Lösningens koncentration bör vara mellan 1,5 mg-25 mg FE/ml.

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

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

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

Utrustning för återupplivning ska finnas tillgänglig (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Se tabellerna 1-10 för exempel på beräkningar av dosering, utspädning och infusionstid		
Patientgrupp	Indikation	Doseringstabell

Se tabellerna 1-10 för exempel på beräkningar av dosering, utspädning och infusionstid			
Vuxna	Status epilepticus	Bolusdos	Tabell 1
	Status epilepticus	Underhållsdos	Tabell 2
	Behandling och förebyggande av kramper	Bolusdos	Tabell 3
	Behandling och förebyggande av kramper	Underhållsdos	Tabell 4
	Temporär övergång från oral fen ytoinbehandling		Tabell 5
Barn (från 5 års ålder)	Status epilepticus	Bolusdos	Tabell 6
	Status epilepticus	Underhållsdos	Tabell 7
	Behandling och förebyggande av kramper	Bolusdos	Tabell 8
	Behandling och förebyggande av kramper	Underhållsdos	Tabell 9
	Temporär övergång från oral fen ytoinbehandling		Tabell 10

DOSERING TILL VUXNA

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

Status epilepticus

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

Bolusdos:

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

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

Rekommenderad i.v. infusionshastighet vid bolusdos till vuxna:
100-150 mg FE/minut **(infusionshastigheten får inte ens vid akuta situationer överstiga 150 mg FE/minut).** För infusionstider se tabell 1.

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

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

TABELL 1 STATUS EPILEPTICUS BOLUSDOS (VUXNA)					
Exempel på intravenösa bolusdoser om 15 mg FE†/kg, och rekommendationer för spädning (till 25 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 150 mg FE/min) för olika kroppsvikter					
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin 50 mg FE/ml		Volym (ml) spädningsmedel (5% glukos eller 0,9% natriumklorid) till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml	Minimi-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximalarekommenderadeinfusionshastigheten 150mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) attdra upp		
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

TABELL 1 STATUS EPILEPTICUS BOLUSDOS (VUXNA)					
Exempel på intravenösa bolusdoser om 15 mg FE†/kg, och rekommendationer för spädning (till 25 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 150 mg FE/min) för olika kroppsvikter					
Vikt (kg)	**Dos (mg FE)**	**Volym Pro-Epanutin 50 mg FE/ml**		**Volym (ml) spädnings medel (5% glukos eller 0,9% natriumklorid) till en slutlig koncentration av 25 mg FE/ml**	**Minimi-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximalarekommenderadeinfusionshastigheten 150mg FE/min**
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	**Volym (ml) attdra upp**		
45	675	2	13,5	13,5	4,5
†FE – Fenytoinnatriumekvivalenter **Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplen.**					

Underhållsbehandling

Rekommenderad initial underhållsdos av Pro-Epanutin är 4-5 mg FE/kg/dygn och kan ges som engångsdos eller uppdelad på två doser, genom intravenös infusion eller intramuskulär injektion. Den initiala sammanlagda dygnsdosen ska inte överstiga 4–5 mg

FE/kg/dygn. Efter administrering av bolusdosen inleds normalt underhållsdosering vid nästa bestämda doseringsintervall. Exempel: Om planerad doseringsfrekvens är var 12:e timme ska den första underhållsdosen av Pro-Epanutin administreras 12 timmar efter bolusdosen.

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

Rekommenderad i.v . infusionshastighet (vid underhållsbehandling av vuxna):
50-100 mg FE/minut (**får ej överstiga 100 mg FE/minut**). För infusionstider se tabell 2.

Patienten ska övergå till oral underhållsbehandling när detta är möjligt.

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

TABELL 2 STATUS EPILEPTICUS UNDERHÅLLSBEHANDLING (VUXNA)						
Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE†/kg, och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimi-infusionstid (minuter) för attuppnåden maximalarekommenderadeinfusionshastigheten 100 mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) attdra upp	Till en slutligkoncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5
* Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml. †FE – Fenytoinnatriumekvivalenter						

TABELL 2 STATUS EPILEPTICUS UNDERHÅLLSBEHANDLING (VUXNA)						
Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE†/kg, och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimi-infusionstid (minuter) för attuppnå den maximalarekommenderadeinfusionshastigheten 100 mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) attdra upp	Till en slutligkoncentration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncentration av 1,5 mg FE/ml	
Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplen.						

Behandling och förebyggande av kramper

Bolusdos:

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

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid bolusdos till vuxna): 50-100 mg FE/minut (**får ej överstiga 100 mg FE/minut)**. För infusionstider se tabell 3.

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

TABELL 3 BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER BOLUS DOS (VUXNA)						
Exempel på intravenösa bolusdoser om 10 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädning[a] (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel[a] (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimi-infusionstid (minuter) för att uppnå denmaximala malarekommenderade infusionshastigheten100 mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	
100	1000	2	20	20	647	10
90	900	2	18	18	582	9
80	800	2	16	16	517	8

TABELL 3 BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER BOLUS DOS (VUXNA)						
Exempel på intravenösa bolusdoser om 10 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädning[a] (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel[a] (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimi-infusionstid (minuter) för att uppnå denmaximalarekommenderade infusionshastigheten100 mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	
70	700	2	14	14	453	7
60	600	2	12	12	388	6
50	500	1	10	10	323	5

[†]FE - Fenytoinnatriumekvivalenter

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

Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid

Texten utskriven från Fass.se 2024-03-28 16:15

TABELL 3 BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER BOLUS DOS (VUXNA)						
Exempel på intravenösa bolusdoser om 10 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädning[a] (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel[a] (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimi-infusionstid (minuter) för att uppnå denmaximalarekommenderade infusionshastigheten100 mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	
ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplen.						

Underhållsbehandling:

Rekommenderad initial underhållsdos av Pro-Epanutin är 4-5 mg FE/kg/dygn och kan ges som engångsdos eller uppdelad på två doser, genom intravenös infusion eller intramuskulär injektion. Den initiala sammanlagda dygnsdosen ska inte överstiga 4–5 mg FE/kg/dygn. Efter administrering av bolusdosen inleds normalt

underhållsdosering vid nästa bestämda doseringsintervall. Exempel: Om planerad doseringsfrekvens är var 12:e timme ska den första underhållsdosen av Pro-Epanutin administreras 12 timmar efter bolusdosen.

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

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid underhållsbehandling av vuxna):
50-100 mg FE/minut **(får ej överstiga 100 mg FE/minut)**. För infusionstider se tabell 4.

Patienten ska övergå till oral underhållsbehandling när detta är möjligt.

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

TABELL 4 BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER UNDERHÅLLSBEHANDLING (VUXNA)						
Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE†/kg, och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderad einfusionshastigheten100 mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5
* Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml.						

TABELL 4 BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER UNDERHÅLLSBEHANDLING (VUXNA)						
Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE†/kg, och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderad einfusionshastigheten100 mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	
†FE – Fenytoinnatriumekvivalenter Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplen.						

<u>Tillfällig övergång från oral fenytoinnatrium-behandling till behandling med Pro-Epanutin</u>

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

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

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

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

TABELL 5 TEMPORÄR ÖVERGÅNG FRÅN ORAL BEHANDLING MED FENYTOINNATRIUM (VUXNA)						
Exempel på ekvivalenta doser och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE†/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min)						
Dos (mg fenytoin natrium)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå denmaximalarekommenderadeinfusionshastigheten 100 mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	
500	500	1	10	10	323	5
450	450	1	9	9	291	4,5
400	400	1	8	8	259	4
350	350	1	7	7	226	3,5
300	300	1	6	6	194	3
250	250	1	5	5	162	2,5
* Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml. †FE – Fenytoinnatriumekvivalenter						

TABELL 5 TEMPORÄR ÖVERGÅNG FRÅN ORAL BEHANDLING MED FENYTOINNATRIUM (VUXNA)						
Exempel på ekvivalenta doser och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE†/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 100 mg FE/min)						
Dos (mg fenytoin natrium)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel* (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå denmaximalarekommenderadeinfusionshastigheten 100 mg FE/min
		Antal injektions-flaskor om 10ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	
Obs! Lämplig dos, dosvolym, antal injektionsflaskor av Pro-Epanutin, volym spädningsmedel samt minimum infusionstid ska alltid beräknas efter patientens exakta kroppsvikt om uppgifterna inte finns i exemplen.						

DOSERING FÖR BARN

Nyfödda och barn upp till 5 år

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

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

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

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

Status epilepticus

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

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

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid bolusdos till barn):
2-3 mg FE/kg/minut **(infusionshastigheten får inte överstiga 3 mg FE/kg/minut eller 150 mg FE/minut, beroende på vilken som är långsammast).** För infusionstider se tabell 6.

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

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

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

27,5	412,5	1	8,25	8,25	5
25	375	1	7,5	7,5	5
22,5	337,5	1	6,75	6,75	5
20	300	1	6	6	5
17,5	262,5	1	5,25	5,25	5

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

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

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

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

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

Patienten ska övergå till oral underhållsbehandling när detta är möjligt.

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

TABELL 7 STATUS EPILEPTICUS UNDERHÅLLSBEHANDLING (BARN FRÅN 5 ÅRS ÅLDER)						
Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE†/kg, och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 2 mg
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	

						FE/kg/min
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,5	4,5	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5

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

† **FE – Fenytoinnatriumekvivalenter**

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

Behandling eller förebyggande av kramper

Bolusdos:

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

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid bolusdos till barn):
1-2 mg FE/kg/minut **(får ej överstiga 2 mg FE/kg/minut eller 100 mg FE/minut, beroende på vilken som är långsammast).** För infusionstider se tabell 8.

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

TABELL 8 BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER BOLUS DOS (BARN FRÅN 5 ÅRS ÅLDER)						
Exempel på intravenösa bolusdoser om 10 mg FE[†]/kg, och rekommendationer för spädning[a] (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min) för olika kroppsvikter						
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel[a] (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min
		Antal injektions--flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	

47,5	475	1	9,5	9,5	307	5
45	450	1	9	9	291	5
42,5	425	1	8,5	8,5	275	5
40	400	1	8	8	259	5
37,5	375	1	7,5	7,5	243	5
35	350	1	7	7	226	5
32,5	325	1	6,5	6,5	210	5
30	300	1	6	6	194	5
27,5	275	1	5,5	5,5	178	5
25	250	1	5	5	161	5
22,5	225	1	4,5	4,5	145	5
20	200	1	4	4	129	5
17,5	175	1	3,5	3,5	113	5

† FE – Fenytoinnatriumekvivalenter

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

Underhållsbehandling:

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

underhållsdosen av Pro-Epanutin administreras 12 timmar efter bolusdosen.

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

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid underhållsbehandling av barn):
1-2 mg FE/kg/minut (**får ej överstiga 2 mg FE/kg/minut eller 100 mg FE/minut, beroende på vilken som är långsammast).** För infusionstider se tabell 9.

Patienten ska övergå till oral underhållsbehandling när detta är möjligt.

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

TABELL 9 BEHANDLING OCH FÖREBYGGANDE AV KRAMPER UNDERHÅLLSBEHANDLING (BARN FRÅN 5 ÅRS ÅLDER)				
Exempel på maximala intravenösa underhållsdoser om 5 mg FE† /kg, och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min) för olika kroppsvikter				
Vikt (kg)	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)	Volym (ml) spädningsmedel (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)	Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå

		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	den maximala rekommenderade infusionshastig-heten 2 mg FE/kg/min
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,50	4,50	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5
*Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml. † FE – Fenytoinnatriumekvivalenter						

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

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

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

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

Rekommenderad i.v. infusionshastighet (vid tillfällig övergångsbehandling av barn):
1 – 2 mg FE/kg/minut **(får ej överskrida 2 mg FE/kg/minut eller 100 mg FE/minut (beroende på vilken som är långsammast).** För infusionstider se tabell 10.

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

TABELL 10 TEMPORÄR ÖVERGÅNG FRÅN ORAL BEHANDLING MED FENYTOINNATRIUM (BARN FRÅN 5 ÅRS ÅLDER)
Exempel på ekvivalenta doser och rekommendationer för spädning* (till 25 mg FE†/ml eller till 1,5 mg FE/ml) samt

intravenösa infusionstider (vid den maximala infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min)						
Dos (mg fenyto-in natri-um) 5 mg/kg	Dos (mg FE)	Volym Pro-Epanutin (50 mg FE/ml)		Volym (ml) spädningsmedel (5% glukos eller 0,9% natriumklorid)		Minimum-infusionstid (minuter) för att uppnå den maximala rekommenderade infusionshastigheten 2 mg FE/kg/min
		Antal injektions-flaskor om 10 ml som krävs	Volym (ml) att dra upp	Till en slutlig koncent-ration av 25 mg FE/ml	Till en slutlig koncent-ration av 1,5 mg FE/ml	
175	175	1	3,5	3,5	113	2,5
150	150	1	3	3	97	2,5
125	125	1	2,5	2,5	81	2,5
100	100	1	2	2	65	2,5
75	75	1	1,5	1,5	49	2,5
50	50	1	1	1	32	2,5
*Vid intravenös infusion ska den slutliga koncentrationen vara mellan 1,5 och 25 mg FE/ml. †FE – Fenytoinnatriumekvivalenter						

Äldre patienter

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

Patienter med njur- eller leversjukdom

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

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

Kontroll av läkemedelsnivåer:

I immunologiska analysmetoder korsreagerar fenytoin med fosfenytoin, vilket kan medföra att plasmanivån av fenytoin överskattas före fullständig omvandling av fosfenytoin. Kromatografiska analysmetoder (t.ex. HPLC) ger rättvisande koncentrationer av fenytoin i biologiska vätskor även i närvaro av fosfenytoin. Blodprover för fenytoin-bestämning ***bör inte*** tas förrän

tidigast två timmar efter en intravenös infusion eller fyra timmar efter en intramuskulär injektion av Pro-Epanutin.

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

Vid kvarstående fenytoin-plasmakoncentrationer över den terapeutiska nivån kan tecken på överdosering inträda (**se avsnitt Varningar och försiktighet**).

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

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

Varningar och försiktighet

Fenytoinnatriumekvivalenter (FE)

Pro-Epanutin är en prodrug avsedd för parenteral administrering. Dess aktiva metabolit är fenytoin. 1,5 mg fosfenytoinnatrium

motsvarar 1 mg fenytoinnatrium och betecknas 1 mg fenytoinnatriumekvivalenter (FE). Mängden och koncentrationen av fosfenytoin uttrycks alltid som mg FE.

Infusionshastighet vid intravenös (i.v.) administrering

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

Barn (från 5 års ålder):
Pro-Epanutin ska administreras med en hastighet på högst 3 mg FE/kg/minut eller 150 mg FE/minut, beroende på vilken som är långsammast, på grund av risken för kardiovaskulär toxicitet (se avsnitt Dosering).

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

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

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

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

Patientövervakning

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

Kardiovaskulär sjukdom

Pro-Epanutin ska användas med försiktighet till patienter med lågt blodtryck och svår hjärtsvikt.
Allvarliga kardiovaskulära biverkningar inkluderande överledningsrubbningar på förmaks- eller kammarnivå, kammarflimmer liksom fall med dödlig utgång har rapporterats efter tillförsel av fenytoin och fosfenytoin. Blodtrycksfall kan också inträffa efter intravenös tillförsel av höga doser och/eller hög infusionshastighet; men har även inträffat vid rekommenderade

doser och infusionshastigheter. Det kan då bli nödvändigt att sänka infusionshastigheten eller avbryta behandlingen (se avsnitt Dosering).

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

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

Absensepilepsi

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

Kramper/status epilepticus vid för snabbt avbruten behandling

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

Suicidtankar och självmordsbeteende

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

och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för fosfenytoin.

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

Lokal toxicitet (inklusive Purple Glove Syndrome)

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

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

Överkänslighetssyndrom (HSS) eller läkemedelsutlösta reaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som intar antikonvulsiva läkemedel, inklusive fenytoin and fosfenytoin. Vissa av dessa händelser har varit fatala eller livshotande.
HSS/DRESS visar sig vanligen, fast inte enbart, med feber, utslag och/eller lymfadenopati, tillsammans med påverkan på andra organsystem, som hepatit, nefrit, hematologiska avvikelser,

myokardit, myosit eller pneumonit. Initiala symptom kan likna en akut virusinfektion. Andra vanliga manifestationer inkluderar artralgi, gulsot, hepatomegali, leukocytos och eosinofili. Tidsintervallet mellan första läkemedelsexponeringen och symtomen är vanligen 2–4 veckor med behandling men har även rapporterats hos individer som intar antikonvulsiva läkemedel under 3 eller fler månader. Om sådana tecken och symptom visar sig, ska patienten omedelbart utvärderas. Fosfenytoin ska avbrytas om en alternativ etiologi för tecknen och symtomen inte kan fastställas.

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

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

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

återinsättning är fortsatt behandling med fosfenytoin och fenytoin kontraindicerat.

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

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

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

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

CYP2C9-metabolism

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

Angioödem

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

Leversjukdom

Levern är den huvudsakliga platsen för biotransformation av fenytoin.

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

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

Det kliniska förloppet för akut fenytoin hepatotoxicitet sträcker sig från snabb tillfriskning till att patienten avlider. Hos patienter med

akut hepatotoxicitet ska behandling med fosfenytoin omedelbart avbrytas och inte återupptas.

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

Hematopoietiska system

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

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

Akuta toxiska effekter

Konfusionstillstånd såsom delirium, psykos eller encefalopati eller, i undantagsfall, irreversibel cerebellär skada och/eller cerebellär atrofi kan inträffa om plasmakoncentrationen av fenytoin kvarstår över den optimala terapeutiska nivån och/eller vid långvarig fenytoinbehandling. Vid första tecken på överdosering ska plasmakoncentrationen av fenytoin bestämmas (se avsnitt

Dosering). Om plasmakoncentrationen av fenytoin är för hög ska Pro-Epanutin-dosen minskas. Om överdoseringssymtom kvarstår ska Pro-Epanutin-behandlingen avbrytas.

Njur- eller leversjukdom

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

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

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

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

Sensoriska störningar

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

Diabetes

Fenytoin kan öka blodglukoshalten hos diabetespatienter.

Alkoholanvändning

Akut alkoholintag kan öka plasmanivåerna av fenytoin. Kronisk alkoholanvändning kan minska plasmanivåerna av fenytoin.

Fertila kvinnor

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

Natriuminnehåll

Vid beräkning av den totala mängden natrium ska eventuell spädning av fosfenytoinnatrium för injektion med natriumkloridlösning beaktas (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

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

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

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

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

Interaktioner

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

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

Fenytoin är i stor utsträckning bundet till plasmaproteiner och kan orsaka kompetitiv bortträngning från proteinernas bindningsställen. Läkemedel som i stor utsträckning binds till albumin kan också öka

den obundna fraktionen av fosfenytoin och därmed skapa förutsättningar för en snabbare omvandling av fosfenytoin till fenytoin. Fenytoin metaboliseras huvudsakligen via leverns cytokrom P450 CYP2C9 och CYP2C19–enzymer.
En hämning av fenytoin-metabolismen kan resultera i en signifikant ökning av plasmafenytoinkoncentrationen med ökad risk för fenytoin-biverkningar. Fenytoin inducerar också i hög grad de enzym i levern som metaboliserar läkemedel och kan minska nivåerna av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

Följande läkemedelsinteraktioner är de vanligaste förekommande tillsammans med fenytoin:

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

Läkemedel[a]	Mekanism
Antineoplastikum (fluorouracil) Antifungala medel, azoler (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, mikonazol) Capecitabin Fluvastatin Glibenklamid Sulfafenazol	CYP2C9 hämmande
Felbamate Oxkarbazepin Topiramat	CYP2C19 hämmande
Azapropazon Fluvoxamin Nifedipin	CYP2C9/2C19 hämmande

Sertralin Tiklopidin Tolbutamid Vorikonazol	
Akut alkoholintag Amiodaron Amfotericin B Kloramfenikol Diltiazem (hög dos) Disulfiram Fluoxetin H_2-antagonister (cimetidin) Halotan Isoniazid Metylfenidat Östrogen Omeprazol Fentiazinderivat Fenylbutazon Salicylater Natriumvalproat Succinimider (sulfadiazin, sulfametizol, sulfametoxazol-trimetoprim) Takrolimus Sulfonamider Trazodon Viloxazin	Okänd
[a] Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.	

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

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

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

Läkemedel[a]	Mekanism
Antineoplastiska medel Karbamazepin Klordiazepoxid Ciprofloxacin Diazepam Fenobarbital Fenotiaziner Natriumvalproat[b] Valproinsyra[b] Vissa antacida	Okänd
[a] Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel. b Natriumvalproat och valproinsyra är liknande läkemedel och termen valproat har använts gemensamt för dessa läkemedel.	

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

Läkemedel[a]	Mekanism
Antineoplastiska medel (teniposid) Atorvastatin Karbamazepin Ciklosporin Disopyramid Efavirenz	CYP3A4 induktion

Erytromycin Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Metadon Nelfinavir Neuromuskulära blockerare (pankuronium, vekuronium) Nikardipin Nifedipin Nisoldipin Praziquantel Ritonavir Saquinavir Simvastatin Verapamil	
Klorpropamid Fluvastatin	CYP2C9/2C19 induktion
Teofyllin	CYP1A2 induktion
Albendazol Antibakteriella medel (doxycyklin, rifampicin, tetracyklin) Antikoagulantia (warfarin, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) Antifungala medel (azoler, posakonazol, vorikonazol) Trombocytaggregationshämmande medel (tikagrelor) Cisatrakurium Kortikosteroider	Okänd

Kardiovaskulära medel (digoxin, nimodipin, kinidin) Delavirdin Furosemid Glibenklamid Hormoner (östrogen, orala antikonceptionsmedel) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet) Lakosamid Lamotrigin Mexiletin Fenobarbital Psykotropiska medel (paroxetin, klozapin, quetiapin) Rocuronium Natriumvalproat[b] Valproinsyra[b] Vitamin D	
Tenofoviralafenamid Afatinib	Induktion av P-glykoprotein
[a] Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel. b Natriumvalproat och valproinsyra är liknande läkemedel och termen valproat har använts gemensamt för dessa läkemedel.	

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

Hyperammonemi vid samtidig användning av valproat

Samtidig administrering av fenytoin och valproat har förknippats med en ökad risk för valproat-associerad hyperammonemi. Patienter som behandlas med dessa två läkemedel samtidigt ska övervakas avseende tecken och symtom på hyperammonemi.

Farmakodynamiska interaktioner

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

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

Interaktion läkemedel - laboratorieanalyser

Fenytoin kan minska serumkoncentrationerna av T_4. Fenytoin kan också ge låga värden i dexametason och metyraponanalyserna. Detta kan vara en artefakt. Fenytoin kan orsaka förhöjt blodglukos eller öka serumkoncentrationerna av alkaliska fosfataser och gammaglutamyltrans-feras (GGT).

Fenytoin kan påverka analysen av kalcium och glukosmetabolismen i blod. Fenytoin kan sänka serumnivåerna av folater.

Graviditet

Graviditet

Risk relaterad till antiepileptika generellt

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

Risker relaterad till fenytoin

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

Exponering för fenytoin under fosterstadiet ökar risken för medfödda missbildningar och andra utvecklingsrubbningar. Hos människa är exponering för fenytoin under graviditet associerad med en förekomst av allvarliga missbildningar som är två till tre gånger högre än hos befolkningen i övrigt, där förekomsten är 2–3 %. Missbildningar (såsom ansikts- och mun-spalter, hjärtfel, felaktiga ansiktsformer, underutvecklade naglar och fingrar och tillväxtrubbningar (inklusive mikrocefali) har rapporterats hos barn som fötts av kvinnor med epilepsi vilka tagit fenytoin under graviditeten.

Fostertoxicitet, utvecklingstoxicitet samt teratogenicitet sågs hos avkomman till råttor som fått fosfenytoin under dräktigheten. Förändringarna var liknande de som rapporterats för fenytoin (se avsnitt Prekliniska uppgifter).
Störningar i den neurologiska utvecklingen har rapporterats hos barn till kvinnor med epilepsi som tagit fenytoin som enda läkemedel eller i kombination med andra antiepileptika under graviditeten. De studier som undersökt riskerna för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för fenytoin under fosterstadiet är motsägelsefulla och en risk kan inte uteslutas. Det finns flera rapporterade fall av elakartade tumörer, inklusive neuroblastom, hos barn vars mödrar tagit fenytoin under graviditeten. Man har emellertid inte fastslagit vilken betydelse antiepileptika respektive övriga faktorer har för den ökade risken.

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

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

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

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

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

Kvinnor som vill bli gravida och gravida kvinnor

Kvinnor som planerar graviditet ska i möjligaste mån byta till en lämplig alternativ behandling innan befruktningen sker.
Pro-Epanutin bör inte sättas ut förrän behandlingen har omvärderats. Om möjligt ska patienten informeras om riskerna för fosterskada. Om behandlingen med Pro-Epanutin fortsätter under graviditeten, efter en noggrann utvärdering av risker och nytta, är det rekommenderat att använda lägsta möjliga effektiva dos samt att sätta in specialiserad prenatal övervakning med inriktning på eventuell uppkomst av de missbildningar som beskrivits ovan.

Hos nyfödda

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

Postnatal övervakning/barn

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

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

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

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

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

I tabellen nedan listas alla biverkningar som förekom oftare än för placebo och hos mer än en patient, med klass och frekvens (mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1000, <1/100)) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad

Ytterligare biverkningar som rapporterats efter lansering är angivna med ”Ingen känd frekvens”.

Blodet och lymfsystemet	
Ingen känd frekvens	leukopeni, granulocytopeni, agranulocytos, pancytopeni med eller utan benmärgshämning, trombocytopeni, aplastisk anemi, lymfadenopati. Några fall har haft dödlig utgång.
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, överkänslighetssyndro

Blodet och lymfsystemet	
	m, periarteritis nodosa, förändrade immunglobuliner, ang ioödem (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Metabolism och nutrition	
Ingen känd frekvens	hyperglykemi, aptitstörning
Psykiska störningar	
Vanliga	euforisk sinnesstämning
Mindre vanliga	nervositet, förvirringstillstånd, onormala tankar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	nysatgmus, yrsel
Vanliga	parestesi, ataxi, somnolens, huvudvärk, darrningar, koordinationssvårigheter, smakförändring, stupor, sluddrigt tal
Mindre vanliga	hypestesi, ökade reflexer, , hypor eflexi
Ingen känd frekvens	extrapyramidal störning, dyskine sier inklusive chorea, dystoni och asterixi liknande de som kan framkallas av fenotiaziner och andra neuroleptika, dåsighet, muskelryckningar, sömnlöshet, toniska kramper. En övervägande sensorisk perifer po lyneuropati har iakttagits hos patienter som behandlats med fe

	nytoin under lång tid. Incidens och svårighetsgrad av CNS-relaterade biverkningar och sensoriska störningar var större vid högre doser och infusionshastigheter.
Ögon	
Vanliga	dimsyn, synnedsättning
Mindre vanliga	dubbelseende
Öron och balansorgan	
Vanliga	tinnitus, vertigo
Mindre vanliga	nedsatt hörsel
Hjärtat	
Mindre vanliga	hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens	allvarlig hjärtpåverkan i form av förlångsammad impuls-överledning i förmak och kammare (inklusive bradykardi och alla grader av AV-block), asystoli, kammarflimmer och kardiovaskulär kollaps (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Blodkärl	
Vanliga	kärldilatation, hypotension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Ingen känd frekvens	pneumonit, störningar i andningsfunktionen inklusive andningsstillestånd. Några av dessa fall har haft dödlig utgång (se avsnitt Dosering).

Blodet och lymfsystemet	
Magtarmkanalen	
Vanliga	illamående, muntorrhet, kräkningar,
Mindre vanliga	hypestesi av tungan
Ingen känd frekvens	gingivalhyperplasi, förstoppning
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	toxisk hepatit, hepatocellulär skada
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	klåda
Vanliga	ekkymos
Mindre vanliga	utslag, andra mer allvarliga och sällsynta former innefattar bullösa, exfoliativa eller purpuraliknande dermatiter, lupus erythematosus, Stevens-Jo hnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Ingen känd frekvens	ökad hårväxt, hypertrikos, förgrovade ansiktsdrag, förstoring av läpparna, Peyronie’s sjukdom och Dupuytren’s kontraktur, akut gen eraliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsutlösta reaktioner med eosinofili och

Blodet och lymfsystemet	
	systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt Varningar och försiktighet) och urtikaria.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	muskelsvaghet, muskelryckningar, muskelkramper
Ingen känd frekvens	systemisk lupus erythematosus, polyartrit, Purple Glove Syndrome (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	interstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	reaktioner på injektionsstället, smärta på injektionsstället asteni frossa
Ingen känd frekvens	värmekänsla eller pirrande känsla i ljumsken

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

Pediatrisk population

I kontrollerade kliniska prövningar med intravenös administrering av fosfenytoin till pediatriska patienter med epilepsi eller neurokirurgiska patienter var den totala incidensen och de typer av biverkningar som förekom jämförbara mellan barn och vuxna som

behandlades med fosfenytoin. I en öppen studie (982-028) av fosfenytoins säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik hos pediatriska försökspersoner (från nyfödda upp till 16 års ålder) förekom följande biverkningar med en frekvens på mer än 5 % hos 96 försökspersoner som behandlades med intravenöst fosfenytoin: kräkningar (20,8 %), nystagmus (17,7 %), ataxi (10,4 %), feber (8,3 %), nervositet (7,3 %), pruritus (6,3 %), somnolens (6,3 %), hypotension (5,2 %) och utslag (5,2 %).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

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

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

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

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

Farmakodynamik

Fosfenytoin är en prodrug till fenytoin och dess antikonvulsiva effekt kan därför tillskrivas fenytoin.
De farmakologiska och toxikologiska effekterna av fosfenytoinnatrium omfattar motsvarande effekter för fenytoin.
Den cellulära mekanism som anses förklara fenytoinets antikonvulsiva effekt innefattar modulering av nervcellernas spänningsberoende natriumkanaler, hämning av kalciumflödet över nervmembraner, modulering av nervcellernas spänningsberoende kalciumkanaler och en ökning av natrium-kalium ATPas aktiviteten hos nervceller och gliaceller. Moduleringen av natriumkanaler är möjligen en grundläggande antikonvulsiv mekanism eftersom denna egenskap finns hos flera andra antikonvulsiva läkemedel förutom fenytoin.

Farmakokinetik

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

Farmakoinetik för fosfenytoin

Absorption och biotillgänglighet

När Pro-Epanutin ges genom intravenös infusion uppnås maximal plasmakoncentration av fosfenytoin vid slutet av infusionen. Fosfenytoin uppvisar fullständig biotillgänglighet efter intramuskulär administrering av Pro-Epanutin. Maximal

koncentration ses cirka 30 minuter efter administrering. Plasmakoncentrationen av fosfenytoin är lägre men sjunker långsammare efter intramuskulär tillförsel jämfört med intravenös tillförsel beroende på den tid som åtgår för absorption av fosfenytoin från injektionsstället.

Distribution

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

Metabolism och utsöndring

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

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

Fosfenytoin utsöndras inte i urinen.

Farmakoinetik för fenytoin (efter tillförsel av Pro-Epanutin)

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

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

Farmakokinetiska parametrar (medelvärden) uppdelade efter administreringsväg

Adm. väg	Dos mg FE	Dos mg FE/kg	Infusion-hastighet mg FE/min	Fosfenytoin			Totalt fenytoin		Obundet fenytoin	
				C_{max} mikrog/ml	T_{max} timme	t½ minut	C_{max} mikrog/ml	T_{max} timme	C_{max} mikrog/ml	T_{max} timme

Adm. väg	Dos mg FE	Dos mg FE/kg	Infusion-hastighet mg FE/min	Fosfenytoin			Totalt fenytoin		Obundet fenytoin	
i.m	855	12,4	--	18,5	0,61	41,2	14,3	3,23	2,02	4,16
i.v.	1200	15,6	100	139	0,19	18,9	26,9	1,18	2,78	0,52
i.v.	1200	15,6	150	156	0,13	20,5	28,2	0,98	3,18	0,58

Dos = fosfenytoindos (fenytoinnatriumekvivalenter [mg FE] eller fenytoinnatriumekvivalenter per kg [mg FE/kg]).
Infusionshastighet = infusionshastigheten för fosfenytoin (mg fenytoinnatriumekvivalenter/minut [mg FE/minut]).
C_{max} = maximum plasmakoncentration (mikrog/ml).
T_{max} = tid till C_{max} (timmar).
t½ = terminal halveringstid (minuter).

Absorption/Biotillgänglighet

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

Distribution

Fenytoin är höggradigt bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin, om än i lägre grad än fosfenytoin. I frånvaro av fosfenytoin är cirka 12% av allt fenytoin i plasma obundet inom det terapeutiska koncentrationsområdet. Fosfenytoin tränger bort fenytoin från proteinbindningsställena vilket ökar den obundna

fraktionen av fenytoin (upp till 30% obundet) under den tid som det tar för omvandlingen av fosfenytoin till fenytoin (ungefär 0,5 till 1 timme efter infusionens slut).
Distributionsvolymen för fenytoin är mellan 24,9 och 36,8 liter.

Metabolism och utsöndring

Fenytoin som bildats från tillfört Pro-Epanutin undergår omfattande metabolism i levern och utsöndras i urinen huvudsakligen som 5-(p-hydroxy-fenyl)-5-fenylhydantoin och dess glukuronid; små mängder oförändrat fenytoin (1-5% av Pro-Epanutin-dosen) återfinns i urinen. Metabolismen av fenytoin i levern är mättnadsbar. Efter intravenösa engångsdoser av Pro-Epanutin på mellan 400 och 1200 mg FE varierar AUC för totalt och obundet fenytoin mer än vad som kan förklaras av skillnaden i dos. Efter sådana doser Pro-Epanutin är de genomsnittliga halveringstiderna för totalt fenytoin 12,0 till 28,9 timmar. Detta överensstämmer med halveringstiderna för motsvarande doser av parenteralt fenytoin och visar en tendens att bli längre vid högre plasmakoncentrationer av fenytoin.

Patientfaktorer

Patienter med njur- eller leversjukdom

Fosfenytoin omvandlas snabbare till fenytoin hos patienter med njursjukdom eller leversjukdom än hos övriga patienter eftersom proteinbindningen minskar på grund av lågt serumalbumin vid dessa sjukdomstillstånd. Graden av omvandling till fenytoin påverkas inte. Fenytoinmetabolismen kan vara nedsatt hos patienter med nedsatt leverfunktion vilket leder till förhöjda plasmanivåer av fenytoin (se avsnitt Dosering).

Äldre patienter

Patientens ålder har ingen större betydelse för kinetiken av fosfenytoin.
Fenytoin clearance tenderar att minska med stigande ålder och är 20% lägre hos patienter över 70 år jämfört med patienter mellan 20 och 30 år (se avsnitt Dosering).

Könsskillnader

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

Pediatrisk population

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

Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

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

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

Varje 10 ml flaska innehåller 500 mg FE.

Varje 2 ml flaska innehåller 100 mg FE.

Förteckning över hjälpämnen

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

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

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

Särskilda anvisningar för hantering

Före intravenös infusion ska Pro-Epanutin spädas med glukoslösning 50 mg/ml eller natriumkloridlösning 9 mg/ml till en

färdig koncentration av 1,5-25 mg FE/ml (se avsnitt Dosering). Efter utspädning är Pro-Epanutin endast lämpligt för omedelbar användning.

Endast för engångsbruk. Efter brytning ska oanvänt läkemedel kasseras.

Flaskor som innehåller partiklar ska inte användas.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning/injektionsvätska, lösning.

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

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning/injektionsvätska, lösning 75 mg/ml (50 mgFE/ml) Klar, färglös till blekgul steril lösning.
10 x 10 milliliter flaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF