



Pfizer PFE ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00
Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR.nr. 25 46 27 77

Pfizer PFE ApS

Anita Vibsig Neutzsky-Wulff
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Ballerup, 29. juni 2017

Fosphenytoindinatrium, Pro-Epanutin® 75 mg/ml (50 mg/ml phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ), koncentrat opløsning til infusions-/injektionsvæske: Medicineringsfejl og off-label brug hos børn under 5 år

Pfizer ApS vil gerne informere om nogle vigtige sikkerhedsoplysninger for Pro-Epanutin (fosphenytoindinatrium) et lægemiddel til behandling af epilepsi:

Oversigt

- Pro-Epanutin er ikke beregnet til brug hos børn under 5 år, og må ikke gives til denne patientgruppe. Spontane indberetninger modtaget af Pfizer viser at medicineringsfejl har medført dødelige overdoser i alle aldersgrupper, dog er der observeret en uforholdsmæssig større procentvis andel af dødelige tilfælde, når Pro-Epanutin bruges off-label til patienter under 5 år.
- Produktresuméet er blevet opdateret for at tydeliggøre, at brug af Pro-Epanutin kun er godkendt til børn på 5 år og derover.
- Der bliver stadig indrapporteret medicineringsfejl for Pro-Epanutin. Disse rapporter omhandler brug af Pro-Epanutin i for høje doser, eller intravenøse (i.v.) infusionshastigheder, som er for høje. I nogle tilfælde har disse medicineringsfejl resulteret i hjertestop og/eller død.
- Det er meget vigtigt, at der anvendes den korrekte dosis af Pro-Epanutin, samt at den indgives med den korrekte infusionshastighed (i forbindelse med i.v. infusioner), i overensstemmelse med produktresuméet.
- Produktresuméet er blevet opdateret for at tydeliggøre doseringsoplysningerne og for igen at advare om medicineringsfejl og behovet for nøje at overvåge patienter der får Pro-Epanutin ved i.v. infusioner. Der er også lavet en doseringshjælp der kan benyttes ved behandling af både pædiatriske og voksne patienter. Formålet med denne doseringshjælp er at give et bedre overblik over administrationen af Pro-Epanutin til patienter med status epilepticus. Denne doseringshjælp er vedlagt dette brev. Doseringshjælpen er desuden vedlagt i pakkerne med Pro-Epanutin hætteglas.

Denne information sendes til dig efter aftale med Lægemiddelstyrelsen.

Yderligere oplysninger om sikkerhed og anbefalinger:

Medicineringsfejl

Medicineringsfejl med Pro-Epanutin er et vigtigt emne på grund af brugen af dette produkt i akutte situationer (hvor der er større sandsynlighed for at der opstår fejl), den sårbare patientgruppe der behandles (som ofte er alvorligt syge) og de potentielt alvorlige medicinske følger af overdosering (herunder hjertestop med dødelig udgang).

På grund af den komplekse dosering af Pro-Epanutin, er der flere mekanismer, som kan forårsage uklarhed omkring dosis og administration af lægemidlet, hvilket kan resultere i medicineringsfejl. Nogle af disse mekanismer kan være: forvirring om phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ), forvirring om produktnavn, fejl ved produktforberedelse, infusions-/administrationsfejl og fejlagtige dosisberegninger.

Pro-Epanutin skal altid ordineres og dispenseres i phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ).

Der er sket medicineringsfejl, når KONCENTRATIONEN af lægemidlet i hætteglasset blev forvekslet med TOTALMÆNGDEN af lægemidlet i hætteglasset. Pro-Epanutin markedsføres i 10 ml hætteglas indeholdende i alt 500 mg PÆ. Der er sket fejl, når koncentrationen af lægemidlet i hætteglasset (50 mg PÆ/ml) er blevet misfortolket til at betyde det samlede indhold af hætteglasset (500 mg PÆ), hvor det faktiske indhold er 500 mg PÆ, hvilket resulterer i en 10-fold overdosis. Der har været rapporteret dødelige overdoser, herunder hos børn under 5 år.

Der er også sket medicineringsfejl, når en vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin blev administreret kort efter den initiale bolusdosis, og/eller når den totale daglige vedligeholdelsesdosis blev gentaget på den samme dag. Vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin skal justeres i henhold til patientens terapeutiske respons og koncentrationen af phenytoin i plasma. Pkt. 4.2 i produktresuméet er blevet opdateret for at præcisere følgende: "Efter indgift af bolusdosis skal vedligeholdelsesdosis typisk startes ved næste doseringsinterval. F.eks. hvis doseringsintervallet er hver 12. time skal den første vedligeholdelsesdosis af Pro-Epanutin indgives 12 timer efter

Når der administreres Pro-Epanutin ved i.v. infusion, er det strengt nødvendigt nøje at overholde den anbefalede infusionshastighed beskrevet i produktresuméet. Pkt. 4.4 i produktresuméet om Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen er blevet opdateret for at præcisere, at hos voksne skal "Pro-Epanutin administreres i.v. med en hastighed der ikke overstiger 150 mg PÆ/min., på grund af risiko for kardiovaskulær toksicitet (se pkt. 4.2)." Og hos børn (5 år og derover) skal "Pro-Epanutin administreres i.v. med en hastighed på højst 3 mg PÆ/kg/min. eller 150 mg PÆ/min., afhængigt af hvad er langsomst, på grund af risiko for kardiovaskulær toksicitet (se pkt. 4.2)".

Når Pro-Epanutin bestilles, opbevares og indføres i edb-systemer, ordinationer og databaser for automatiserede dispenseringskabinetter, skal man overveje at angive det totale lægemiddelindhold (500 mg PÆ/10 ml) i stedet for koncentrationen per ml for at sikre, at det totale lægemiddelindhold kan identificeres tydeligt.

Der henvises til den vedlagte information vedr. Pro-Epanutin: produktresumé og doseringshjælp (en simplificeret oversigt over administration af Pro-Epanutin til patienter med status epilepticus).

Off-label brug hos børn under 5 år

Pro-Epanutin er ikke beregnet til brug hos børn under 5 år, fordi sikkerheden og virkningen af Pro-Epanutin ikke er fastlagt for denne patientgruppe.

Yderligere oplysninger

Pro-Epanutin (fosphenytoindinatrium) er beregnet til voksne og børn på 5 år og derover:

- til kontrol af status epilepticus af tonisk-kloniske art (grand mal).
- til forebyggelse og behandling af anfald, der opstår i forbindelse med neurokirurgi og/eller hovedtraume.
- som erstatning for oral phenytoin, hvis oral administration ikke er mulig og/eller kontraindiceret.

Indberetning af formodede bivirkninger

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Tlf: 44 88 95 95
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

Kontaktoplysninger til Pfizer Medicinsk Information:

Telefon 44 20 11 00
Eller via eumedinfo@pfizer.com

Med venlig hilsen


Troels Reiche
Country Medical Director

Bilag

Pro-Epanutin produktresumé
Pro-Epanutin doseringshjælp kun til voksne
Pro-Epanutin doseringshjælp til børn fra 5 år og derover

DOSERINGSHJÆLP

til Pro-Epanutin (fosphenytoin) ved status epilepticus

kun til voksne

Der er set dødsfald på grund af medicineringsfejl med Pro-Epanutin

Brugsanvisning: Denne doseringshjælp er udarbejdet for at hjælpe dig med at administrere en bolusdosis af fosphenytoin. Brug formlerne og/eller se doseringstabellen nedenfor for at fastsætte en passende dosering på baggrund af patientens vægt.

KUN DOSERING TIL VOKSNE

Der henvises til produktresumeeet for alle ordineringsoplysninger.

Administration af bolusdosis

- Administrer 15 mg phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ) per kilogram (15 mg PÆ/kg) som en enkeltdosis ved intravenøs (i.v.) infusion.
 - Til i.v. infusion skal dosis fortyndes i en opløsning med 5 % glukose eller i en opløsning med 0,9 % natriumklorid.
 - Infusionshastigheden må ikke overstige 150 mg PÆ/min for voksne.
- Det er vigtigt at overvåge EKG, blodtryk og respiration under og efter infusionen af fosphenytoin (især i de første 30 minutter efter administration). Genoplivningsudstyr skal være tilgængeligt.
- For ældre patienter og patienter med nyre- eller leversygdom, skal man overveje en lavere bolusdosis og/eller infusionshastighed (10 % - 25 % reduktion). Det er nødvendigt med omhyggelig, klinisk overvågning.

SØRG FOR, AT DER ADMINISTRERES DEN KORREKTE DOSIS FOSPHENYTOIN

BEMÆRK AT:

- Hvert 10 ml hætteglas indeholder 750 mg fosphenytoinnatrium svarende til 500 mg phenytoinnatrium (50 mg PÆ/ml).
- Fosphenytoin skal altid ordineres og udleveres i mg PÆ.

Se tabellen nedenfor for infusionstider.

BEMÆRK VENLIGST: DENNE DOSERINGSHJÆLP ER KUN TIL AKUT BEHANDLING AF STATUS EPILEPTICUS.
Se produktresumeeet for vejledning om vedligeholdelsesdosering.

Bolusdoser, fortynding og infusionstider per patientvægt i kg.

Bolusdosis* (mg PÆ)	=	Patientvægt (kg)	×	15 mg PÆ/kg	*Bolusdosis kan kræve, at man åbner mere end ét hætteglas. Se oplysningerne på pakken. †Før i.v. administration tilsættes opløsningsmiddel i en mængde, som er lig med mængden for bolusdosis af fosphenytoin i ml.
	er lig med		ganget med		
Bolusdosis af fosphenytoin (ml)	=	Bolusdosis (mg PÆ)	÷	50 mg PÆ/ml	Brug venligst nedenstående tabel til at bekræfte alle dine beregninger.
	er lig med		divideret med		
Minimuminfusionstid§ (min.)	=	Bolusdosis (mg PÆ)	÷	150 mg PÆ/min.	Overvåg under og efter infusion §Infusionstiden er kritisk pga. risikoen for kardio-vaskulære hændelser.
	er lig med		divideret med		



DOSERINGSHJÆLP

til Pro-Epanutin (fosphenytoin)

ved status epilepticus

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 750 mg phenytoinnatrium-ækvivalenter svarende til 500 mg phenytoinnatrium (50 mg/PÆ/ml).
(INDLÆGSSEDDEL/PLAKAT)

LÆS VENLIGST

VOKSEN					
Patientvægt (kg)	Bolusdosis af fosphenytoin		Nødvendigt antal hætteglas	Volumen, der skal anvendes til fortynding (ml)	Minimuminfusions tid (min.)
	mg phenytoinnatrium-ækvivalenter (mg PÆ)	ml fosphenytoin			
120 ^a	1.800	36,0	3 hele + 1 delvis	36,0	12
119	1.785	35,7	3 hele + 1 delvis	35,7	12
118	1.770	35,4	3 hele + 1 delvis	35,4	12
117	1.755	35,1	3 hele + 1 delvis	35,1	12
116	1.740	34,8	3 hele + 1 delvis	34,8	12
115	1.725	34,5	3 hele + 1 delvis	34,5	12
114	1.710	34,2	3 hele + 1 delvis	34,2	12
113	1.695	33,9	3 hele + 1 delvis	33,9	12
112	1.680	33,6	3 hele + 1 delvis	33,6	12
111	1.665	33,3	3 hele + 1 delvis	33,3	12
110	1.650	33,0	3 hele + 1 delvis	33,0	11
109	1.635	32,7	3 hele + 1 delvis	32,7	11
108	1.620	32,4	3 hele + 1 delvis	32,4	11
107	1.605	32,1	3 hele + 1 delvis	32,1	11
106	1.590	31,8	3 hele + 1 delvis	31,8	11
105	1.575	31,5	3 hele + 1 delvis	31,5	11
104	1.560	31,2	3 hele + 1 delvis	31,2	11
103	1.545	30,9	3 hele + 1 delvis	30,9	11
102	1.530	30,6	3 hele + 1 delvis	30,6	11
101	1.515	30,3	3 hele + 1 delvis	30,3	11
100	1.500	30,0	3 hele	30,0	10
99	1.485	29,7	2 hele + 1 delvis	29,7	10
98	1.470	29,4	2 hele + 1 delvis	29,4	10
97	1.455	29,1	2 hele + 1 delvis	29,1	10
96	1.440	28,8	2 hele + 1 delvis	28,8	10
95	1.425	28,5	2 hele + 1 delvis	28,5	10
94	1.410	28,2	2 hele + 1 delvis	28,2	10
93	1.395	27,9	2 hele + 1 delvis	27,9	10
92	1.380	27,6	2 hele + 1 delvis	27,6	10
91	1.365	27,3	2 hele + 1 delvis	27,3	10
90	1.350	27,0	2 hele + 1 delvis	27,0	9
89	1.335	26,7	2 hele + 1 delvis	26,7	9
88	1.320	26,4	2 hele + 1 delvis	26,4	9
87	1.305	26,1	2 hele + 1 delvis	26,1	9
86	1.290	25,8	2 hele + 1 delvis	25,8	9
85	1.275	25,5	2 hele + 1 delvis	25,5	9
84	1.260	25,2	2 hele + 1 delvis	25,2	9
83	1.245	24,9	2 hele + 1 delvis	24,9	9
82	1.230	24,6	2 hele + 1 delvis	24,6	9
81	1.215	24,3	2 hele + 1 delvis	24,3	9
80	1.200	24,0	2 hele + 1 delvis	24,0	8
79	1.185	23,7	2 hele + 1 delvis	23,7	8
78	1.170	23,4	2 hele + 1 delvis	23,4	8
77	1.155	23,1	2 hele + 1 delvis	23,1	8
76	1.140	22,8	2 hele + 1 delvis	22,8	8
75	1.125	22,5	2 hele + 1 delvis	22,5	8
74	1.110	22,2	2 hele + 1 delvis	22,2	8
73	1.095	21,9	2 hele + 1 delvis	21,9	8
72	1.080	21,6	2 hele + 1 delvis	21,6	8
71	1.065	21,3	2 hele + 1 delvis	21,3	8
70	1.050	21,0	2 hele + 1 delvis	21,0	7
69	1.035	20,7	2 hele + 1 delvis	20,7	7
68	1.020	20,4	2 hele + 1 delvis	20,4	7
67	1.005	20,1	2 hele + 1 delvis	20,1	7
66	990	19,8	1 helt + 1 delvis	19,8	7
65	975	19,5	1 helt + 1 delvis	19,5	7
64	960	19,2	1 helt + 1 delvis	19,2	7
63	945	18,9	1 helt + 1 delvis	18,9	7
62	930	18,6	1 helt + 1 delvis	18,6	7
61	915	18,3	1 helt + 1 delvis	18,3	7
60	900	18,0	1 helt + 1 delvis	18,0	6
59	885	17,7	1 helt + 1 delvis	17,7	6
58	870	17,4	1 helt + 1 delvis	17,4	6
57	855	17,1	1 helt + 1 delvis	17,1	6
56	840	16,8	1 helt + 1 delvis	16,8	6
55	825	16,5	1 helt + 1 delvis	16,5	6
54	810	16,2	1 helt + 1 delvis	16,2	6
53	795	15,9	1 helt + 1 delvis	15,9	6
52	780	15,6	1 helt + 1 delvis	15,6	6
51	765	15,3	1 helt + 1 delvis	15,3	6
50	750	15,0	1 helt + 1 delvis	15,0	5
49	735	14,7	1 helt + 1 delvis	14,7	5
48	720	14,4	1 helt + 1 delvis	14,4	5
47	705	14,1	1 helt + 1 delvis	14,1	5
46	690	13,8	1 helt + 1 delvis	13,8	5
45	675	13,5	1 helt + 1 delvis	13,5	5
44 ^a	660	13,2	1 helt + 1 delvis	13,2	5

^aSe Administration af bolusdosis ovenover for patienter, der vejer <44 kg eller >120 kg. Der henvises til produktresuméet for alle ordineringsoplysninger.

PAA000000PAA000000



DOSERINGSHJÆLP

til Pro-Epanutin (fosphenytoin) ved status epilepticus

til børn fra 5 år og ældre



Der er set dødsfald på grund af medicineringsfejl med Pro-Epanutin

MÅ IKKE administreres til børn under 5 år.

Brugsanvisning: Denne doseringshjælp er udarbejdet for at hjælpe dig med at administrere en bolusdosis af fosphenytoin. Brug formlerne og/eller se doseringstabellen nedenfor for at fastsætte en passende dosering på baggrund af patientens vægt.

KUN TIL BØRN FRA 5 ÅR OG DEROVER

Der henvises til produktresuméet for alle ordineringsoplysninger.

Administration af bolusdosis

- Bolusdosis af fosphenytoin er 15 mg phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ) per kilogram (15 mg PÆ/kg) administreret som en enkelt dosis ved intravenøs (i.v.) infusion. Intramuskulær administration anbefales ikke.
 - Anbefalet i.v. infusionshastighed er 2 til 3 mg PÆ/kg/min. **Må ikke overstige 3 mg PÆ/kg/min.**
 - Til i.v. infusion skal dosis fortyndes i en opløsning med 5 % glukose eller 0,9 % natriumklorid.
- Det er vigtigt at overvåge EKG, blodtryk og respiration under og efter infusionen af fosphenytoin (især i de første 30 minutter efter administration). Genoplivningsudstyr skal være tilgængeligt.
- For patienter med nyre- eller leversygdom, skal man overveje en lavere bolusdosis og/eller infusionshastighed (10 % - 25 % reduktion). Det er nødvendigt med omhyggelig, klinisk overvågning.

SØRG FOR, AT DER ADMINISTRERES DEN KORREKTE DOSIS FOSPHENYTOIN

BEMÆRK AT:

- Hvert 10 ml hætteglas indeholder 750 mg fosphenytoinnatrium svarende til 500 mg phenytoinnatrium (50 mg PÆ/ml).
- Fosphenytoin skal altid ordineres og udleveres i mg PÆ.

Se tabellen nedenfor for infusionstider.

BEMÆRK VENLIGST: DENNE DOSERINGSHJÆLP ER KUN TIL AKUT BEHANDLING AF STATUS EPILEPTICUS.
Se produktresuméet for vejledning om vedligeholdelses dosering.

Bolusdoser, fortynding og infusionstider per patientvægt i kg.

Bolusdosis*[†] (mg PÆ)	 er lig med	Patientvægt (kg)	 ganget med	15 mg PÆ/kg	*Kan kræve, at man åbner mere end ét hætteglas. Se oplysningerne på pakken. [†] Før i.v. administration tilsættes opløsningsmiddel i en mængde, som er lig med mængden for bolusdosis af fosphenytoin i ml.
Bolusdosis af fosphenytoin (ml)	 er lig med	Bolusdosis (mg PÆ)	 divideret med	50 mg PÆ/ml	Brug venligst nedenstående tabel til at bekræfte alle dine beregninger.
Minimuminfusionstid[§]	 er lig med	For patienter ≤ 50 kg: 5 minutter ELLER For patienter > 50 kg: Bolusdosis (mg PÆ)/150 mg PÆ/min			Overvåg under og efter infusion  [§] Infusionstiden er kritisk pga. risikoen for kardiovaskulære hændelser.



**DOSERINGSHJÆLP**
til Pro-Epanutin (fosphenytoin)
ved status epilepticus
Hvert 10 ml hætteglas indeholder 750 mg
phenytoinnatriumækvivalenter svarende til 500 mg
phenytoinnatrium (50 mg/PÆ/ml)
(INDLÆGSSEDEL/PLAKAT)
LÆS VENLIGST



BØRN FRA 5 ÅR OG ÆLDRE					
Patientvægt (kg)	Bolusdosis af fosphenytoin			Volumen, der skal anvendes til fortynding (ml)	Minimuminfusionstid (min.)
	mg phenytoinnatrium-ækvivalenter (mg PÆ)	ml fosphenytoin	Nødvendigt antal hætteglas		
44 ^a	660	13,2	1 helt + 1 delvis	13,2	5
43	645	12,9	1 helt + 1 delvis	12,9	5
42	630	12,6	1 helt + 1 delvis	12,6	5
41	615	12,3	1 helt + 1 delvis	12,3	5
40	600	12	1 helt + 1 delvis	12	5
39	585	11,7	1 helt + 1 delvis	11,7	5
38	570	11,4	1 helt + 1 delvis	11,4	5
37	555	11,1	1 helt + 1 delvis	11,1	5
36	540	10,8	1 helt + 1 delvis	10,8	5
35	525	10,5	1 helt + 1 delvis	10,5	5
34	510	10,2	1 helt + 1 delvis	10,2	5
33	495	9,9	1 delvis	9,9	5
32	480	9,6	1 delvis	9,6	5
31	465	9,3	1 delvis	9,3	5
30	450	9	1 delvis	9	5
29	435	8,7	1 delvis	8,7	5
28	420	8,4	1 delvis	8,4	5
27	405	8,1	1 delvis	8,1	5
26	390	7,8	1 delvis	7,8	5
25	375	7,5	1 delvis	7,5	5
24	360	7,2	1 delvis	7,2	5
23	345	6,9	1 delvis	6,9	5
22	330	6,6	1 delvis	6,6	5
21	315	6,3	1 delvis	6,3	5
20	300	6	1 delvis	6	5
19	285	5,7	1 delvis	5,7	5
18	270	5,4	1 delvis	5,4	5
17 ^a	255	5,1	1 delvis	5,1	5

^aSe Administration af bolusdosis ovenover for patienter, der vejer < 17 kg eller > 44 kg.
Der henvises til produktresumeeet for alle ordineringsoplysninger.

PRODUKTRESUMÉ

for

Pro-Epanutin, infusions-/injektionsvæske, opløsning, koncentrat til

0. D.SP.NR.
20017

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Pro-Epanutin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

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

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 500 mg PÆ.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 100 mg PÆ.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Infusionsvæske/injektionsvæske, opløsning, koncentrat til

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

Phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ)

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

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 500 mg PÆ.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 100 mg PÆ.

Administration

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

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

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

Im injektion anbefales ikke til børn.

Produkter med synlige partikler eller misfarvning må ikke anvendes.

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

Intravenøs infusion

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

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

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

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

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

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

DOSERING TIL VOKSNE

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

STATUS EPILEPTICUS

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

Bolusdosis

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

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

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

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

Infusionstider er angivet i tabel 1.

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

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

TABEL 1 STATUS EPILEPTICUS BOLUSDOSIS (VOKSNE)					
Eksempler på i.v. bolusdosis på 15 mg PÆ[†]/kg, og anbefaling til fortynding (til 25 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal hastighed på 150 mg PÆ/min) i forhold til legemsvægt					
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel (5% glucose eller 0,9% natriumklorid) til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Minimum infusionstid (minutter) til maksimal infusionshastighed på 150 mg PÆ/minut
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage		
100	1500	3	30	30	10
95	1425	3	28,5	28,5	9,5
90	1350	3	27	27	9
85	1275	3	25,5	25,5	8,5
80	1200	3	24	24	8
75	1125	3	22,5	22,5	7,5
70	1050	3	21	21	7
65	975	2	19,5	19,5	6,5
60	900	2	18	18	6
55	825	2	16,5	16,5	5,5
50	750	2	15	15	5
45	675	2	13,5	13,5	4,5
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.					

Vedligeholdelsesbehandling

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

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

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

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

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

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

TABEL 2 VEDLIGEHOLDELSESDOSIS VED STATUS EPILEPTICUS (VOKSNE)						
Eksempler på maksimale i.v. vedligeholdelsesdoser på 5 mg PÆ [†] /kg, anbefalinger til fortynding* (til 25 mg PÆ/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 100 mg PÆ/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5% glucose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5
*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml † PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.						

Behandling eller forebyggelse af anfald

Bolusdosis

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

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

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

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

TABEL 3 BOLUSDOSIS VED BEHANDLING ELLER FOREBYGGELSE AF ANFALD (VOKSNE)						
Eksempler på i.v. bolusdosis på 10 mg PÆ[†]/kg og anbefalinger til fortyndinger^a (til 25 mg PÆ/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 100 mg PÆ/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5% glucose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	til maksimal infusionshastighed på 100 mg PÆ/minut
100	1000	2	20	20	647	10
90	900	2	18	18	582	9
80	800	2	16	16	517	8
70	700	2	14	14	453	7
60	600	2	12	12	388	6
50	500	1	10	10	323	5
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter ^a Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.						

Vedligeholdelsesbehandling

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

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

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

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

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

TABEL 4 VEDLIGEHOLDELSESDOSIS VED BEHANDLING ELLER FOREBYGGELSE AF ANFALD (VOKSNE)						
Eksempler på maksimal i.v. vedligeholdelsesdosis på 5 mg PÆ[†]/kg, anbefaling til fortynding* (til 25 mg PÆ/minut eller 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 100 mg PÆ/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5% glucose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5
*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml [†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.						

Midlertidig substitution af oral phenytoinnatriumbehandling med Pro-Epanutin

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

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

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

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

Fosphenytoin har ikke været undersøgt systemisk i mere end 5 dage.

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

TABEL 5 MIDLERTIDIG SUBSTITUTION AF ORAL PHENYTOIN-NATRIUMBEHANDLING (VOKSNE)						
Eksempler på ækvivalente doser og anbefalinger til fortynding* (til 25 mg PÆ[†]/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml), og i.v. infusionstider (ved maksimal hastighed på 100 mg PÆ/minut)						
Dosis (mg phenytoinnatrium)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5% glucose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	
500	500	1	10	10	323	5
450	450	1	9	9	291	4,5
400	400	1	8	8	259	4
350	350	1	7	7	226	3,5
300	300	1	6	6	194	3
250	250	1	5	5	162	2,5
*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml [†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.						

Dosering til børn

Nyfødte og børn op til 5 år

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

Børn over 5 år

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

Im injektion anbefales ikke til børn.

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

Status Epilepticus

Bolusdosis:

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

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

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

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

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

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

TABEL 6 STATUS EPILEPTICUS BOLUSDOSIS (BØRN 5 ÅR OG DEROVER)					
Eksempler på i.v. bolusdosis på 15 mg PÆ[†]/kg, og anbefaling til fortynding (til 25 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (på maksimalt 3 mg PÆ/kg/min) i forhold til legemsvægt					
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyn- dingsmiddel (5% glucose eller 0,9% natriumklorid) til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Minimum infusionstid (minutter) til maksimal infusions- hastighed på 3 mg PÆ/kg/minut
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage		
47,5	712,5	2	14,25	14,25	5
45	675	2	13,5	13,5	5
42,5	637,5	2	12,75	12,75	5
40	600	2	12	12	5
37,5	562,5	2	11,25	11,25	5
35	525	2	10,5	10,5	5
32,5	487,5	1	9,75	9,75	5
30	450	1	9	9	5
27,5	412,5	1	8,25	8,25	5
25	375	1	7,5	7,5	5
22,5	337,5	1	6,75	6,75	5
20	300	1	6	6	5
17,5	262,5	1	5,25	5,25	5
† PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.					

Vedligeholdelsesdosis

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

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

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

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

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

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

TABEL 7 VEDLIGEHOLDELSESDOSIS VED STATUS EPILEPTICUS (BØRN 5 ÅR OG DEROVER)						
Eksempler på maksimale i.v. vedligeholdelsesdoser på 5 mg PÆ[†]/kg, anbefalinger til fortynding* (til 25 mg PÆ/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel (5% glucose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,5	4,5	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5
*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml [†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.						

Behandling eller forebyggelse af anfald

Bolusdosis:

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

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

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

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

TABEL 8 BOLUSDOSIS VED BEHANDLING ELLER FOREBYGGELSE AF ANFALD (BØRN 5 ÅR OG DEROVER)						
Eksempler på i.v. bolusdosis på 10 mg PÆ[†]/kg og anbefalinger til fortyndinger^a (til 25 mg PÆ/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel (5% glucose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter) til maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	
47,5	475	1	9,5	9,5	307	5
45	450	1	9	9	291	5
42,5	425	1	8,5	8,5	275	5
40	400	1	8	8	259	5
37,5	375	1	7,5	7,5	243	5
35	350	1	7	7	226	5
32,5	325	1	6,5	6,5	210	5
30	300	1	6	6	194	5
27,5	275	1	5,5	5,5	178	5
25	250	1	5	5	161	5
22,5	225	1	4,5	4,5	145	5
20	200	1	4	4	129	5
17,5	175	1	3,5	3,5	113	5
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter ^a Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.						

Vedligeholdelsesdosis

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

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

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

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

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

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

TABEL 9 VEDLIGEHOELDESESDOSIS VED BEHANDLING ELLER FOREBYGGELSE AF ANFALD (BØRN 5 ÅR OG DER-OVER)						
Eksempler på maksimal i.v. vedligeholdelsesdosis på 5 mg PÆ[†]/kg, anbefaling til fortynding* (til 25 mg PÆ/minut eller 1,5 mg PÆ/ml) og i.v. infusionstider (ved maksimal infusionshastighed på 2 mg PÆ/kg/minut) i forhold til legemsvægt						
Vægt (Kg)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5% glucose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusionstid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,5	4,5	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5
*Ved i.v. infusion skal slutkoncentration være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml † PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter Bemærk: Passende dosis, mængde, antal hætteglas med Pro-Epanutin, mængde fortyndingsmiddel og minimum infusionstid skal altid udregnes for patientens nøjagtige legemsvægt, når vægten ikke er medtaget i tabellen.						

Midlertidig substitution af oral phenytoinnatriumbehandling med Pro-Epanutin

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

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

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

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

Tabel 10 viser doseringsinformation ved midlertidig substitution af oral phenytoinbehandling hos børn.

TABEL 5 MIDLERTIDIG SUBSTITUTION AF ORAL PHENYTOIN-NATRIUMBEHANDLING (BØRN 5 ÅR OG DEROVER)						
Eksempler på ækvivalente doser og anbefalinger til fortynding* (til 25 mg PÆ[†]/ml eller til 1,5 mg PÆ/ml), og i.v. infusionstider (ved maksimal hastighed på 2 mg PÆ/kg/minut)						
Dosis (mg phenytoinnatrium)	Dosis (mg PÆ)	Mængde Pro-Epanutin (50 mg PÆ/ml)		Mængde (ml) fortyndingsmiddel* (5% glucose eller 0,9% natriumklorid)		Minimum infusions-tid (minutter)
		Antal 10 ml hætteglas at åbne	Mængde (ml) at udtage	Til slutkoncentration på 25 mg PÆ/ml	Til slutkoncentration på 1,5 mg PÆ/ml	
175	175	1	3,5	3,5	113	2,5
150	150	1	3	3	97	2,5
125	125	1	2,5	2,5	81	2,5
100	100	1	2	2	65	2,5
75	75	1	1,5	1,5	49	2,5
50	50	1	1	1	32	2,5
*Ved i.v. infusion skal slutkoncentrationen være mellem 1,5 og 25 mg PÆ/ml						
[†] PÆ = phenytoinnatriumækvivalenter						

ÆLDRE PATIENTER

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

PATIENTER MED RENAL ELLER HEPATISK SYGDOM

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

Konversionshastigheden for i.v. Pro-Epanutin til phenytoin kan være forhøjet hos disse patienter. Phenytoinclearance er til gengæld ikke påvirket og ikke-plasmabundne phenytoinkoncentrationer kan være forhøjede. Hos disse patienter vil det derfor muligvis være mere hensigtsmæssigt at måle ikke-plasmabundne phenytoinkoncentrationer snarere end totalphenytoinkoncentrationer i plasma.

Terapeutisk præparatmonitorering

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

Pro-Epanutin er kontraindiceret hos patienter, som er overfølsomme over for fosphenytoinnatrium eller indholdsstofferne i Pro-Epanutin eller over for phenytoin eller andre hydantoiner.

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

Akut intermitterende porphyria.

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen Phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ)

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

Intravenøs (i.v.) infusionshastighed

Voksne:

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

Børn (5 år og derover):

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

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

Fejldosering

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

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

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

Patientmonitorering

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

Kardiovaskulær virkning

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

Der er set alvorlige komplikationer hos ældre, børn (specielt spædbørn) eller alvorligt syge patienter efter administration af fosphenytoin. Der skal derfor altid foretages omhyggelig monitorering af hjertefunktioner, når der gives intravenøs fosphenytoin-bolusdosis.

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

Absenceanfald

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

Anfald fremkaldt af behandlingsophør/Status epilepticus

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

Selvmodstanker og -adfærd

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

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

Lokal toksicitet (inklusive Purple Glove Syndrome)

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

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

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

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

Visse patienter har højere risiko for at udvikle HSS/DRESS, herunder sorte, patienter der tidligere har haft dette syndrom (med phenytoin, fosphenytoin eller andre antikonvulsiva), patienter med dette syndrom i familien og immunsupprimerede patienter. Syndromet ses i mere alvorlig grad hos tidligere sensibiliserede personer.

Alvorlige bivirkninger i huden

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

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

Studier med kinesiske patienter har vist en stærk sammenhæng mellem risiko for udvikling af SJS/TEN og forekomst af HLA-B*1502, en arvelig allelisk variant af HLA-B-genet, hos patienter, der tager carbamazepin. Begrænset materiale tyder på, at HLA-B*1502 kan være en risikofaktor for at udvikle SJS/TEN hos patienter af asiatisk oprindelse, der anvender medicin, der kan være forbundet med SJS/TEN, herunder phenytoin.

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

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

Leverskade

Phenytoin omdannes hovedsagligt i leveren.

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

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

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

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

Hæmatopoietisk system

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

Lymfadenopati (lokal eller generaliseret) herunder benign lymfeknudehyperplasi, pseudolymfom, lymfom og Hodgkins sygdom er set efter indgift af phenytoin, selv om en årsags- og virkningsrelation ikke er påvist. Det er derfor vigtigt at udelukke andre former for lymfeknudepatologi, inden behandlingen med Pro-Epanutin afbrydes. Lymfeknudebeskadigelse kan forekomme med eller uden symptomer og tegn, som minder om HSS/DRESS, der er beskrevet ovenfor. I alle tilfælde af lymfadenopati er langtidsopfølgning indiceret, og der skal gøres alt for at opnå anfaldskontrol ved hjælp af andre antiepileptika.

Akut toksicitet

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

Renal eller hepatisk sygdom

Pro-Epanutin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med renal og/eller hepatisk sygdom eller patienter med hypoalbuminæmi. Dosisændringer kan være nødvendige hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, ældre patienter eller alvorligt syge patienter (se pkt. 4.2). Disse patienter vil muligvis tidligt vise tegn på phenytointoksicitet eller øget sværhedsgrad af bivirkninger som følge af ændringer i farmakokinetikken for Pro-Epanutin og phenytoin.

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

Sensoriske forstyrrelser

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

Diabetes

Phenytoin kan hæve blodglukosekoncentrationerne hos diabetespatienter.

Alkoholindtagelse

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler eller andre former for interaktion

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

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

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

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

Følgende lægemiddelinteraktioner er de mest almindeligt forekommende lægemiddelinteraktioner med phenytoin:

Lægemidler der kan øge serumkoncentrationen af phenytoin samt mulig mekanisme:

Lægemiddelstof	Mekanisme
Antineoplastiske midler (fluorouracil) Azoler (antimykotika; ketoconazol, itraconazol, fluconazol, miconazol) Capecitabin Fluvastatin Glibenclamid Sulfaphenazol	CYP2C9 hæmning
Felbamat Oxcarbazepin Topiramat	CYP2C19 hæmning
Azapropazon Fluvoxamin Nifedipin Sertralin Ticlopidin Tolbutamid Voriconazol	CYP2C9/2C19 hæmning

Lægemiddelstof	Mekanisme
Akut alkoholindtag Amiodaron Amphotericin B Chloramphenicol Diltiazem (høje doser) Disulfiram Fluoxetin H ₂ -antagonister (cimetidin) Halotan Isoniazid Methylphenidat Omeprazol Phenothiaziner Phenylbutazon Salicylater Natriumvalproat Succinamider (ehtosuximid) Sulfonamider (sulfadiazine, sulfamethizol, sulfamethoxazol-trimethoprim) Tacrolimus Trazodon Viloxazin Østrogener	Ukendt mekanisme

Lægemidler der kan nedsætte plasmakoncentrationen af phenytoin samt mulig mekanisme:

Lægemiddelstof	Mekanisme
Rifampicin	CYP2C9/2C19 induktion
Antineoplastiske midler (bleomycin, carboplatin, cisplatin, doxorubicin, methotrexat) Diazoxid Folinsyre Fosamprenavir Kronisk alkoholmisbrug Nelfinavir* Perikon Ritonavir Theophyllin Vigabatrin	Ukendt mekanisme

*Samtidig behandling med nelfinavir tabletter (1,25 mg 2 gange dagligt) og phenytoin kapsler (300 mg 1 gang dagligt) ændrede ikke plasmakoncentrationen af nelfinavir. Samtidig behandling med nelfinavir reducerede derimod AUC-værdier for phenytoin (total) og frit phenytoin med hhv. 29% og 28%. Plasmakoncentrationerne af phenytoin bør monitoreres under samtidig behandling med nelfinavir.

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

Lægemiddelstof	Mekanisme
Antineoplastiske midler Carbamazepin Chlordiazepoxid Ciprofloxacin Diazepam Phenobarbital Phenothiaziner Natriumvalproat Valproinsyre Visse antacida	Ukendt mekanisme

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

Lægemiddelstof	Mekanisme
Antineoplastiske midler (f.eks. teniposid) Atorvastatin Carbamazepin Ciclosporin Efavirenz Erythromycin Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Metadon Nelfinavir Neuromuskulære blokkere (pancuronium, vecuronium) Nicardipin Nifedipin Nisoldipin Praziquantel Ritonavir Saquinavir Simvastatin Verapamil	CYP3A4 induktion
Chlorpropamid Fluvastatin	CYP2C9/2C19 induktion
Theophyllin	CYP1A2 induktion

Lægemiddelstof	Mekanisme
Albendazol Antibakterielle midler (doxycyclin, rifampicin, tetracyclin) Antikoagulantia (warfarin) Antimykotika (azoler, posaconazol, voriconazol) Cisatracurium D-vitamin Delavirdin Furosemid Glibenclamid Hormoner (østrogener, orale kontraceptiva) Kardiovaskulære midler (digoxin, nimodipin, quinidin) Kortikosteroider Lamotrigin Mexiletin Natriumvalproat Phenobarbital Psykoanaleptika (paroxetin, clozapin, quetiapine) Rocurium Valproinsyre	Ukendt mekanisme

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

Farmakodynamiske interaktioner

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

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

Lægemiddel-/laboratorietest-interaktioner

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

Phenytoin kan muligvis sænke folinserumniveauet.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

En stigning i anfaldsfrekvens kan forekomme under graviditet på grund af ændret phenytoin-farmakokinetik. Periodisk måling af plasmakoncentrationen af phenytoin kan være værdifuld i kontrollen af gravide kvinder som rettesnor for korrekt dosisjustering (se pkt. 4.2). Imidlertid vil genindførelse af den oprindelige dosis sandsynligvis være indiceret efter fødslen.

Hvis dette præparat anvendes under graviditet eller hvis patienten bliver gravid under behandling med præparatet, skal patienten underrettes om risikoen for fosterskade.

Prænatal udsættelse for phenytoin kan øge risikoen for medfødte misdannelser og andre negative udviklingsmæssige følger. Øgede frekvenser af større misdannelser (som f.eks. orofaciale spalter og hjertedefekter), mindre anomalier (dysmorfe ansigtstræk, negle- og finger- eller tåhypoplasi), vækstabnormaliteter (herunder mikrocefali) og debilitet er rapporteret blandt børn født af kvinder med epilepsi, som tog phenytoin alene eller i kombination med andre antiepileptika under graviditeten. Der har også været adskillige rapporter om tilfælde af maligne sygdomme, herunder neuroblastoma, hos børn hvis mødre fik phenytoin under graviditeten. Den generelle forekomst af misdannelser hos børn født af kvinder med epilepsi, som blev behandlet med antiepileptika (phenytoin og/eller andre) under graviditet er ca. 10% eller 2-3 gange højere end forekomsten i den almene befolkning. Det er imidlertid uvist i hvor høj grad denne øgede risiko skyldes antiepileptika eller andre faktorer forbundet med epilepsi, og i de fleste tilfælde har det ikke været muligt at tilskrive specifikke udviklingsanomalier til bestemte antiepileptika.

Det kan være nødvendigt at give K-vitamin til moderen i den sidste måned af graviditeten. Nyfødte af mødre, som får Pro-Epanutin, skal monitoreres for hæmorrhagisk diatese og yderligere K-vitamin skal om nødvendigt indgives.

Føtal toksicitet, udviklingstoksicitet og teratogenicitet blev set hos rotteunger, hvis mødre fik fosphenytoin i løbet af drægtighedsperioden svarende til det, der er set ved phenytoin. Der ses ingen udviklingsmæssige virkninger hos unger af drægtige kaniner, som fik fosphenytoin; misdannelser er rapporteret hos unger af drægtige kaniner, som fik phenytoin i doser på ≥ 75 mg/kg.

Amning

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

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning.

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

4.8 Bivirkninger

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

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

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

Disse bivirkninger var dosis- og doseringshastighedsrelaterede.

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

<u>Blod og lymfesystem</u>	
Ikke kendt	Leukopeni, granulocytopeni, agranulocytose, pancytopeni med eller uden knoglemarvssuppression, trombocytopeni, aplastisk anæmi, lymfadenopati. Nogle af disse tilfælde var fatale.
<u>Immunsystemet</u>	
Ikke kendt	Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, overfølsomhedssyndrom, periarteritis nodosa, immunoglobulin abnormaliteter
<u>Metabolisme og ernæring</u>	
Ikke kendt	Hyperglykæmi, spiseforstyrrelse
<u>Psykiske forstyrrelser</u>	
Almindelig	Eufori
Ikke almindelig	Nervøsitet, forvirring, abnorm tankegang
<u>Nervesystemet</u>	
Meget almindelig	Nystagmus, svimmelhed
Almindelig	Paræstesi, ataksi, søvnighed, hovedpine, tremor, abnorm koordination, dysgeusi, stupor, dysarthri
Ikke almindelig	Hypoæstesi, øgede reflekser, nedsatte reflekser
Ikke kendt	Ekstrapyramidale forstyrrelser, dyskinesi inklusiv chorea, dystoni og asterixis svarende til dem, der induceres af phenitiaziner eller andre neuroleptika, døsighed, motoriske trækninger, søvnløshed, toniske anfald. Prædominant sensorisk perifær polyneuropati er set hos patienter i langtidsbehandling med phenytoin. Hyppighed og sværhedsgrad af CNS-relaterede bivirkninger og sensoriske forstyrrelser var større ved højere doser og indgivelseshastighed.
<u>Øjne</u>	
Almindelig	Sløret syn, nedsat syn
Ikke almindelig	Diplopia
<u>Øre og labyrint</u>	
Almindelig	Tinnitus, vertigo
Ikke almindelig	Nedsat hørelse
<u>Hjerte</u>	
Ikke kendt	Alvorlige kardiotoxiske reaktioner med atrie og ventrikulær ledningsdepression (inklusive bradykardi og alle former for hjerteblok), asystolisk ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps (se pkt. 4.4).

<u>Vaskulære sygdomme</u>	
Almindelig	Vasodilatation, hypotension
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>	
Ikke kendt	Pneumonitis, ændringer i respiratorisk funktion (herunder respirationsstop). Nogle af disse tilfælde var fatale (se pkt. 4.2).
<u>Mave-tarm-kanalen</u>	
Almindelig	Kvalme, mundtørhed, opkastning
Ikke almindelig	Hypoæstesi i tungen
Ikke kendt	Gingival hyperplasi, obstipation
<u>Lever og galdeveje</u>	
Ikke kendt	Toksisk hepatitis, leverbeskadigelse
<u>Hud og subkutane væv</u>	
Meget almindelig	Pruritus
Almindelig	Ecchymosis
Ikke almindelig	Udslæt. Andre mere alvorlige og sjældne former har omfattet bulløs, exfoliativ eller purpurfarvet dermatitis, lupus erythematosus, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4).
Ikke kendt	Hirsutisme, hypertrikose, grove ansigtstræk, forstørrelse af læberne, Peyronies sygdom, Dupuytren's kontraktur og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS; se pkt. 4.4)
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>	
Ikke almindelig	Muskelsvaghed, muskelsammentrækning, muskelspasmer
Ikke kendt	Systemisk lupus erythematosus, polyartrit, purple glove syndrome (se pkt. 4.4)
<u>Nyrer og urinveje</u>	
Ikke kendt	Interstitiel nefrit
<u>Almene symptomer og reaktioner på injektionsstedet</u>	
Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, asteni, kuldegysning
Ikke kendt	Varm følelse eller kildren i skridtet

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

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

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

4.10 Udlevering B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation N 03 AB

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Fosphenytoins farmakokinetik

Absorption/biotilgængelighed

Ved indgift af Pro-Epanutin via intravenøs infusion opnås maksimale plasmafosphenytoinkoncentrationer i slutningen af infusionen. Fosphenytoin er fuldstændigt biotilgængeligt efter intramuskulær indgift af Pro-Epanutin. Maksimumkoncentrationer forekommer ca. 30 minutter efter dosering. Plasmakoncentrationerne af fosphenytoin efter intramuskulær indgift er lavere, men varer længere end efter intravenøs indgift på grund af den tid, der er nødvendig for at fosphenytoin optages fra injektionsstedet.

Fordeling

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

Metabolisme og udskillelse

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

Omdannelseshalveringstiden for fosphenytoin til phenytoin er ca. 15 minutter. Omdannelsesmekanismen for fosphenytoin er ikke klarlagt, men fosfatasen spiller sandsynligvis en stor rolle. 1 mmol af fosphenytoin metaboliseres til 1 mmol phenytoin, fosfat og formiat.

Fosphenytoin udskilles ikke i urinen.

Phenytoins farmakokinetik (efter indgift af Pro-Epanutin)

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

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

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

Gennemsnitlige farmakokinetiske parameterværdier efter administrationsveje.

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

Dosis = Fosphenytoindosis (phenytoinnatriumækvivalenter [mgPÆ] eller phenytoinnatrium-ækvivalenter/kg [mg PÆ/kg]).

Infusionshastighed = Fosphenytoin infusionshastighed (mg phenytoinnatriumækvivalenter/min [mg/PÆ/min]).

C_{max} = Maksimal plasmakoncentration (µg/ml).

T_{max} = Tid for C_{max} (timer).

t_{1/2} = Terminal halveringstid (min).

Absorption/Biotilgængelighed

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

Fordeling

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

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

Metabolisme og udskillelse

Phenytoin, der stammer fra indgift af Pro-Epanutin bliver omfattende metaboliseret i leveren og udskilles i urinen primært som 5-(p-hydroxy-phenyl)-5-phenylhydantoin og dets glukuronid; kun lidt ikke-omdannet phenytoin (1-5% af Pro-Epanutindosis) genfindes i urinen. Phenytoins hepatiske metabolisme kan mættes og efter indgift af enkelte intravenøse Pro-Epanutindoser på 400-1200 mg PÆ, stiger AUC-værdierne for totalt og ikke-bundet pheny-

toin uforholdsmæssigt med dosis. Gennemsnitlige totale phenytoinhalveringstidsværdier (12,0-28,9 timer) efter Pro-Epanutinindgift af disse doser svarer til værdierne efter samme doser parenteral phenytoin, og synes at være længere ved højere plasmakoncentrationen af phenytoin.

Patientkarakteristika

Patienter med renal eller hepatisk sygdom

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

Ældre patienter

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

Køn

Køn har ingen signifikant betydning for fosphenytoins eller phenytoins farmakokinetik.

Børn

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

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

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

Lokal irritation efter intravenøs eller intramuskulær dosering eller utilsigtet perivenøs indgift er mindre ved fosphenytoin end ved phenytoin, og er generelt sammenlignelig med den der ses ved vehikel-injektioner. Fosphenytoins potentiale for at give intraarteriel irritation er ikke fastsat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

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

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

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

Kartoner med 5 hætteglaste à 2 ml injektionsvæske, opløsning.

Kartoner med 10 hætteglaste à 2 ml injektionsvæske, opløsning.

Kartoner med 25 hætteglaste à 2 ml injektionsvæske, opløsning.

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

Kartoner med 5 hætteglaste à 10 ml injektionsvæske, opløsning.

Kartoner med 10 hætteglaste à 10 ml injektionsvæske, opløsning.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

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

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

Hætteglaste, som udvikler partikler, må ikke anvendes.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

30073

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

16. juli 1998

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN
8. december 2016