

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epanutin 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller fenytoinnatrium 100 mg

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 96 mg laktosmonohydrat och 8,4 mg natrium per kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsier, företrädesvis vid epileptiska anfall av partiell typ och/eller vid generaliserade toniska, kloniska anfall (grand mal). Fenytoin är ej verksamt vid absens epilepsi (petit mal).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Terapevtiskt plasmakoncentrationsområde för flertalet patienter är 40-80 mikromol/liter (10-20 mikrog/ml). Den erforderliga dosen är vanligen 4-5 mg/kg kroppsvikt/dygn, motsvarande 200-500 mg dagligen.

Pediatrisk population

Beroende på en snabbare elimination av fenytoin hos barn kan dessa erfordra en något högre dos, 5-8 mg/kg kroppsvikt/dygn. Uppgifter talar dessutom för att det terapeutiska området hos barn ligger något högre än hos vuxna.

Dygnsdosen fördelas lämpligen på två doseringstillfällen. Vid övergång från annan terapi bör Epanutin insättas i stigande dos, medan den tidigare terapin stegvis avvecklas. Utsättande av Epanutin bör ske gradvis.

Dosering hos särskilda populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Försiktighet ska iakttas vid lever- eller njurinsufficiens.

Hos patienter med njur- eller leversjukdom, samt hos patienter med hypoalbuminemi eller hyperbilirubinemi, ska den totala plasmakoncentrationen av fenytoin tolkas med försiktighet och det kan vara av värde att mäta koncentrationen av obundet fenytoin (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Fenytoin-clearance är något lägre hos äldre patienter och lägre eller mindre frekvent dosering kan krävas (se avsnitt 5.2).

Behandlingskontroll

Behandlingen bör styras och kontrolleras med ledning av det kliniska svaret och plasmakoncentrationsbestämningar. Blodprov för sådan bestämning ska tas först sedan jämviktskoncentration i plasma uppmätts. Den optimala plasmakoncentrationen varierar mellan olika individer och troligen även hos samma individ vid olika tidpunkter. Klinisk bedömning avgör alltså vilken plasmakoncentration som är optimal för den enskilde patienten (anfallstyp, anfallsfrekvens, medicinska, psykologiska, sociala följder av anfall, biverkningar). Inställning av optimal plasmakoncentration sker lättast om preparatet används i monoterapi. Plasmakoncentrationen bör första gången mätas efter 2-4 veckors behandling, varefter eventuell nödvändig dosändring genomförs. På grund av den dosberoende kinetiken för fenytoin bör varje dosändring ske i små steg. Nytt plasmaprover bör tas först 10-14 dagar efter dosändring. Jämviktskoncentrationen bör beläggas med två plasmaprover tagna med omkring 1 månads mellanrum. Detta gäller särskilt vid hög dosering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Akut intermittent porfyri.
- Samtidig administrering med delavirdin och telaprevir på grund av risken för avsaknad av virologisk respons och möjlig resistens mot delaviridin eller till klassen icke-nukleosida omvända transkriptashämmare.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid leverinsufficiens, njurinsufficiens

Hos patienter med njur- eller leversjukdom, samt hos patienter med hypoalbuminemi eller hyperbilirubinemi, finns risk för en ökad fraktion av obundet fenytoin. Inom dessa patientpopulationer ska den totala plasmakoncentrationen av fenytoin tolkas med försiktighet och det kan vara av värde att mäta koncentrationen av obundet fenytoin.

Överkänslighetssyndrom eller läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

DRESS har rapporterats hos patienter som tar antiepileptika, inklusive fenytoin (se även avsnitt 4.8). Vissa av dessa biverkningar är livshotande eller har i något fall lett till döden.

Överkänslighetssyndrom/DRESS debuterar oftast, men inte alltid, med feber, hudutslag och/eller lymfadenopati samtidigt med påverkan på andra organsystem, t.ex. hepatit, nefrit, hematologiska avvikelser, myokardit, myosit eller pneumonit. De första symtomen kan likna en akut virusinfektion. Andra vanliga tecken är atralgi, gulsot, leverförstoring, leukocytos och eosinofili. Tidsintervallet mellan första dos och symtom är vanligen mellan 2 och 4 veckor, men har också rapporterats hos patienter som tagit antiepileptika i 3 månader eller längre. Om sådana tecken och symtom inträffar ska patienten utvärderas omedelbart. Fenytoin ska sättas ut om en alternativ etiologi för tecknen och symtomen inte kan fastställas.

Personer med högre risk att utveckla överkänslighetssyndrom/DRESS inkluderar personer med svart hudfärg av afrikanskt ursprung, individer som tidigare fått detta syndrom (med fenytoin eller andra antiepileptika) samt immunsupprimerade patienter. Syndromet är allvarigare hos tidigare sensibiliserade individer.

Allvarliga dermatologiska reaktioner

Livshotande allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP (se avsnitt 4.8)), Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxisk epidermal nekrolis (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid användning av fenytoinnatrium. Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas

noga med avseende på dessa hudreaktioner. Det är störst risk att SJS och TEN utvecklas under behandlingens första veckor. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN (t ex progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med Epanutin avbrytas. Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS och TEN. Ett tidigt utsättande innebär som regel bättre prognos. Om en patient har utvecklat SJS eller TEN vid användning av fenytoinnatrium, får patienten aldrig behandlas med fenytoinnatrium igen.

I fallkontrollerade, genomtäckande associationsstudier på taiwanesiska, japanska, malaysiska och thailändska patienter har man identifierat en ökad risk för allvarliga hudbiverkningar (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions) hos bärare av CYP2C9*3-varianten med nedsatt funktion.

Kombinationen fenytoin, kraniell strålningsterapi och gradvis utsättande av kortikosteroider har rapporterats kunna utlösa allvarliga dermatologiska komplikationer, främst Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Allvarliga hudreaktioner kan uppkomma utan förvarning, men patienter bör också göras uppmärksamma på tidiga överkänslighetssymtom och tecken såsom hudutslag, blåsor, feber, klåda och bör uppmanas att omedelbart uppsöka sjukvård ifall sådana symtom uppstår. Behandlingen bör avbrytas om hudutslag uppkommer. Om hudutslagen är av mildare form, mässling- eller skarlagansfeberliknande, kan behandlingen på försök återupptas under noggrann kontroll då hudutslagen helt försvunnit. Om hudutslagen återkommer efter återinsättning är fortsatt behandling med fenytoin kontraindicerat. Risken för allvarliga hudreaktioner och andra överkänslighetsreaktioner mot fenytoin kan vara högre hos patienter med svart hudfärg av afrikanskt ursprung.

Humant leukocytantigen HLA-B* 1502 kan hos individer av thailändskt eller hankinesiskt ursprung ha ett samband med en ökad risk för att utveckla Steven-Johnson syndrom (SJS) vid behandling med fenytoin. Om dessa patienter har allelen HLA-B* 1502, ska fenytoin endast användas om nyttan bedöms överväga riskerna.

I den kaukasiska och japanska populationen är förekomsten av allelen HLA-B* 1502 mycket sällsynt, vilket gör det omöjligt att avgöra om det finns ett risksamband. Det finns för närvarande inte tillräcklig information om risksambandet hos andra etniska grupper.

CYP2C9-metabolism

Fenytoin metaboliseras av cytokrom P450-enzymet CYP2C9. 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 ökade plasmakoncentrationer av fenytoin och därpå följande toxicitet. Hos patienter som är kända bärare av CYP2C9*2- eller CYP2C9*3-allelerna med nedsatt funktion rekommenderas noggrann monitorering av den kliniska effekten. Monitorering av fenytoinkoncentrationerna i plasma kan bli nödvändig.

Angioödem

Angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med fenytoin. Fenytoin ska sättas ut omedelbart om symtom på angioödem uppstår, såsom svullnad av ansikte, mun eller övre luftvägarna (se avsnitt 4.8).

Anfall

Snabbt utsättande av antiepileptika kan medföra risk för ökat antal anfall eller t o m status epilepticus. När det enligt läkarens bedömning finns ett behov av dosreduktion, utsättning, eller utbyte till alternativ antiepileptisk medicinerings ska detta ske gradvis. I händelse av allergisk eller överkänslighetsreaktion kan snabb övergång till alternativ terapi emellertid vara nödvändig. I sådant fall bör den alternativa terapin vara ett antiepileptiskt läkemedel ej tillhörande den kemiska klassen hydantoiner.

Fenytoin kan framkalla eller förvärra absenser eller myokloniska anfall.

Själv mord

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 liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för fenytoin.

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

Effekter på hjärtat

Fall av bradykardi och asystole/hjärtstillestånd har rapporterats, oftast associerat till fenytointoxicitet (se avsnitt 4.9).

Effekter på muskler och skelett

Fenytoin och andra antiepileptika som har en inducerande effekt på CYP3A4 enzymer antas indirekt påverka omsättningen av benmineraler genom en ökad metabolism av vitamin D₃. Detta skulle kunna leda till en ökad risk för osteomalaci, frakturer, osteoporos, hypokalcemi och hypofosfatemi hos riskpatienter med epilepsi som behandlas under lång tid.

Effekter på centrala nervsystemet

Långvariga serumnivåer av fenytoin över det optimala intervallet och/eller långvarig fenytoinanvändning kan orsaka förvirringstillstånd, s.k. delirium, psykos eller encefalopati, eller i sällsynta fall ge irreversibel cerebellär dysfunktion och/eller cerebellär atrofi. Vid första tecken på akut toxicitet rekommenderas därför att serumläkemedelsnivån bestäms. Om serumnivåerna är för höga ska dosen av fenytoin minskas. Om symtomen kvarstår rekommenderas att fenytoinbehandlingen avslutas.

Fertila kvinnor

Fenytoin kan orsaka fosterskador vid administrering till en gravid kvinna. Exponering för fenytoin under fosterstadiet kan öka risken för allvarliga medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen (se avsnitt 4.6).

Epanutin ska inte användas av fertila kvinnor såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter noggrant övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.

Innan behandling med fenytoin påbörjas hos en fertil kvinna ska graviditetstest övervägas.

Fertila kvinnor ska vara fullständigt informerade om den potentiella risken för fostret vid behandling med fenytoin under graviditet.

Fertila kvinnor ska få rådgivning avseende nödvändigheten att tala med läkare så snart de planerar att bli gravida. Detta för att diskutera byte till alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Fertila kvinnor ska rådask att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida och tar fenytoin.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under en månad efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan Epanutin orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Information till patienter som använder oral beredning av fenytoin

Rengöring av tänderna

Noggrann rengöring av tänderna med fluortandkräm 2 gånger dagligen är väsentlig för att motverka gingival hyperplasi och tandskador.

Fenytoin har stor interaktionspotential som resulterar i både höjning och sänkning av fenytoins plasmakoncentration. Fenytoin kan också inducera eller inhibera andra läkemedels metabolism (se avsnitt 4.5). Kontroll av plasmakoncentrationer, vid insättning samt utsättning, för involverade läkemedel kan vara nödvändigt.

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte användas under medicinerings med Epanutin p.g.a. risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av Epanutin (se avsnitt 4.5).

Interaktioner vid laboratorieanalyser

Fenytoin kan orsaka minskade serumnivåer av proteinbundet jod (PBI). Det kan också ge minskade värden än normalt för dexametason- och metyraponanalyserna. Fenytoin kan orsaka ökade serumnivåer av glukos, alkaliskt fosfat och gamma-glutamyltranspeptidas (GGT). Fenytoin kan påverka kalciumhalten i blodet och blodsockermetabolismen.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller 8,4 mg natrium per kapsel, motsvarande 0,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fenytoin binds uteslutande till serumplasma proteiner och är känsligt för kompetitiv bortträngning. Fenytoin metaboliseras av cytokrom (CYP) P450-enzymerna CYP2C9 och CYP2C19 i levern och är särskilt känsligt för hämmande läkemedelsinteraktioner eftersom det är föremål för mättnadsbar metabolism. Hämning av metabolismen kan ge upphov till betydande högre cirkulerande fenytoinkoncentrationer och ökar risken för läkemedelstoxicitet. Metabolismen av fenytoin kan även induceras av andra läkemedel vilket resulterar i lägre nivåer av cirkulerande fenytoin.

Fenytoin är en stark inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer i levern och kan minska nivåerna av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

Det finns många läkemedel som kan öka eller minska serumnivåerna av fenytoin eller som fenytoin kan påverka. Eftersom fenytoin har ett smalt terapeutiskt index i kombination med icke-linjär farmakokinetik så är monitorering av serumnivåerna av fenytoin särskilt användbart vid misstanke om läkemedelsinteraktioner.

De vanligast förekommande läkemedelsinteraktionerna är listade nedan.

Interaktioner som resulterar i kontraindikation

Samtidig administrering med delavirdin och telaprevir är kontraindicerat på grund av risken för avsaknad av virologisk respons och möjlig resistens mot delavirdin eller till klassen icke-nukleosida omvända transkriptashämmare.

Läkemedel som kan öka serumnivåerna av fenytoin

Tabell 1 sammanfattar läkemedelsklasser som kan öka serumnivåerna av fenytoin. Eftersom förhöjda nivåer av cirkulerande fenytoin kan öka risken för läkemedelstoxicitet, kan doseringen av fenytoin behöva justeras i enlighet med detta och/eller serumkoncentrationerna bör följas upp vid samtidig behandling med läkemedel som beskrivs nedan.

Tabell 1. Läkemedel som kan öka serumnivåerna av fenytoin

Läkemedelsklass	Exempel ^a på substanser i varje klass
Analgetikum/Antiinflammatoriska medel	azapropazon fenylbutazon salicylater ^c
Anestetika	halotan
Antibakteriella medel	kloramfenikol ciprofloxacin ^b klaritromycin isoniazid sulfadiazin sulfadiazin + trimetoprim sulfametizol sulfametoxazol-trimetoprim sulfafenazol sulfisoxazol sulfonamider trimetoprim
Antiepileptika	karbamazepin ^b felbamat oxkarbazepin fenobarbital ^b natriumvalproat ^{b, c} succinimider t.ex. mesuximid topiramat valproinsyra ^{b, c}
Antimykotika	flukonazol itrakonazol ketokonazol mikonazol vorikonazol
Cytostatika/Cytotoxiska medel	kapecitabin fluorouracil
Benzodiazepiner/Psykotropa medel	klordiazepoxid ^b diazepam ^b disulfiram metylfenidat fenotiazin ^b trazodon viloxazine
Kalciumantagonister/Kardiovaskulära medel	amiodaron dikumarol diltiazem tiklopidin
H ₂ -antagonister	cimetidin
HMG-CoA reductashämmare	fluvastatin
Hormoner	östrogener
Immunosuppressiva medel	takrolimus
Perorala diabetesmedel	tolbutamid

Tabell 1. Läkemedel som kan öka serumnivåerna av fenytoin

Läkemedelsklass	Exempel ^a på substanser i varje klass
Protonpumpshämmare	omeprazol
Serotoninåterupptagshämmare	fluoxetin fluvoxamin sertralin

- a. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.
- b. Kan även ge en motsatt effekt, dvs. minska serumnivåerna av fenytoin.
- c. På grund av potentiellt minskad proteinbindningsgrad bör tolkning av den totala fenytoinplasmakoncentrationen göras med försiktighet. Koncentration av obundet fenytoin kan vara mer användbart vid samtidig användning av dessa läkemedel.

Läkemedel som kan minska serumnivåerna av fenytoin

Tabell 2 sammanfattar läkemedelsklasser som kan minska serumnivåerna av fenytoin. Eftersom minskade nivåer av cirkulerande fenytoin kan ge minskad klinisk effekt, kan doseringen av fenytoin behöva justeras i enlighet med detta och/eller serumkoncentrationerna bör följas upp vid samtidig behandling med läkemedel som beskrivs nedan.

Tabell 2. Läkemedel som kan minska serumnivåerna av fenytoin

Läkemedelsklass	Exempel ^a på substanser i varje klass
Alkohol (kroniskt intag)	
Antibakteriella medel	ciprofloxacin ^b rifampicin
Antiepileptika	karbamazepin ^b fenobarbital ^b natriumvalproat ^b valproinsyra ^b vigabatrin
Cytostatika/Cytotoxiska medel	bleomycin karboplatin cisplatin doxorubicin metotrexat
Medel vid magsår	sukralfat
Antiretrovirala medel	fosamprenavir/ritonavir nelfinavir ritonavir
Bronkodilatorer	teofyllin
Folsyra	folsyra
Glukokortikoider	dexametason
Hyperglykemiska medel	diazoxid
Psykotropa medel	klordiazepoxid ^b diazepam ^b fenotiazin ^b
Växtbaserade läkemedel	johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) ^c

Tabell 2. Läkemedel som kan minska serumnivåerna av fenytoin

Läkemedelsklass	Exempel ^a på substanser i varje klass
-----------------	--

a. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.

b. Kan även ge en motsatt effekt, dvs. öka serumnivåerna av fenytoin.

c. Växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) bör inte kombineras med Epanutin. Den inducerande effekten kan kvarstå i åtminstone 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört. Om en patient redan tar johannesört, ska fenytoinnivåerna kontrolleras, innan behandling med johannesört avslutas. Fenytoinnivåerna kan öka efter avslutad behandling med johannesört. Fenytoindosen kan därför behöva justeras.

Läkemedel vars serumnivåer och/eller effekt kan förändras av fenytoin

Fenytoin är en stark inducerare av läkemedelsmetaboliserande enzymer i levern och kan minska nivåerna av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer. Tabell 3 sammanfattar läkemedelsklasser vars serumnivåer och/eller effekt kan förändras av fenytoin.

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

Tabell 3. Läkemedel vars serumnivåer och/eller effekt kan förändras av fenytoin

Läkemedelsklass	Exempel ^a på substanser i varje klass
Antibakteriella medel	kloramfenikol ^b doxycyklin
Antiepileptika	karbamazepin lamotrigin fenobarbital ^b natriumvalproat valproinsyra felbamat oxkarbazepin topiramat lakosamid
Antiemetika	ondansetron
Antimykotika	azoler posakonazol vorikonazol itrakonazol
Anthelmintikum	albendazol prazikvantel
Cytostatika/Cytotoxiska medel	teniposid

Tabell 3. Läkemedel vars serumnivåer och/eller effekt kan förändras av fenytoin

Läkemedelsklass	Exempel ^a på substanser i varje klass
Antivirala medel	delavirdin efavirenz fosamprenavir indinavir lopinavir/ritonavir nelfinavir ritonavir sakvinavir telaprevir
Bronkodilatorer	teofyllin
Kalciumantagonister/Kardiovaskulära medel	amiodaron digitoxin digoxin disopyramid felodipin mexiletin nikardipin nimodipin nisoldipin kinidin verapamil
Kortikosteroider	
Antikoagulantia av kumarintyp	warfarin ^b
Orala antikoagulantia	apixaban dabigatran edoxaban rivaroxaban
Trombocyttaggregationshämmande medel	tikagrelor
Ciklosporin	
Diuretika	furosemide
Folsyra	
Glukokortkoider	hydrokortison
HMG-CoA reuktas hämmare	atorvastatin simvastatin
Hormoner	östrogener p-piller (se avsnitt 4.4 och 4.6)
Hyperglykemiska medel	diazoxid
Immunosuppressiva medel	

Tabell 3. Läkemedel vars serumnivåer och/eller effekt kan förändras av fenytoin

Läkemedelsklass	Exempel ^a på substanser i varje klass
Neuromuskulärt blockerande medel	artrakurium alkuronium cisatrakurium pankuronium mivakurium rokuronium vekuronium
Opioidanalgetika	metadon
Perorala diabetesmedel	klorpropamid glyburide tolbutamid
Psykotropa medel/Antidepressiva medel	klozapin quetiapin sertralin
Vitaminer	vitamin D

- a. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.
b. En ökning av serumnivån och/eller effekten för dessa läkemedel är möjlig.

Övriga interaktioner att beakta

Medel som ökar pH i magsäcken

Administrering av fenytoin med medel som ökar pH i magsäcken (t.ex. kosttillskott eller antacida som innehåller kalciumkarbonat, aluminiumhydroxid och magnesiumhydroxid) kan påverka absorptionen av fenytoin. I de flesta fall där interaktioner sågs, är effekten en minskning i fenytoinnivåer då läkemedlen tas samtidigt. Om möjligt bör fenytoin och dessa produkter tas vid olika tid på dygnet.

Tricykliska antidepressiva

Tricykliska antidepressiva kan utlösa krampanfall hos känsliga patienter och dosering av fenytoin kan behöva justeras.

Enteral nutrition/näringspreparat

Litterära rapporter tyder på att patienter som har fått enterala näringspreparat och/eller tillhörande näringstillskott har lägre nivåer av fenytoin i plasma än förväntat. Fenytoin bör därför inte ges samtidigt som enteral nutrition/näringspreparat. Tätare monitorering av fenytoin serumnivå kan vara nödvändig för dessa patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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.

Risk 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 kan öka riskerna för medfödda missbildningar och andra negativa effekter på utvecklingen. Hos människa är exponering för fenytoin under graviditet associerad med en förekomst av allvarliga missbildningar som är 2 till 3 gånger högre än hos befolkningen i övrigt, där förekomsten är 2–3 %. Missbildningar, såsom läpp- käk- gomspalt, hjärtfel, kraniofaciala defekter, underutvecklade naglar och fingrar och tillväxtrubbningar (inklusive mikrocefali och prenatal tillväxthämning), har rapporterats antingen enskilt eller som en del av fetalt hydantoin syndrom hos barn födda av kvinnor med epilepsi, som använt fenytoin under graviditeten. Utvecklingsneurologiska störningar har rapporterats hos barn till kvinnor med epilepsi, som använt fenytoin som enda läkemedel eller i kombination med andra antiepileptika under graviditeten. De studier som undersökt riskerna för utvecklingsneurologiska störningar hos barn som exponerats för fenytoin under graviditeten är motstridiga 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.

Epanutin ska inte användas under graviditet såvida inte nyttan bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om och förstå riskerna med att ta fenytoin under graviditet.

Om man efter en noggrann nytta-riskbedömning inte har något lämpligt behandlingsalternativ, och behandlingen med Epanutin fortsätter, ska lägsta effektiva dos fenytoin användas. Dessutom rekommenderas att sätta in specialiserad prenatal övervakning med inriktning på eventuell uppkomst av de missbildningar som beskrivits ovan. Om en kvinna planerar att bli gravid ska man på alla sätt försöka byta till lämplig alternativ behandling innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel. Om en kvinna blir gravid medan hon tar fenytoin ska hon remitteras till specialistläkare för att ompröva behandlingen med fenytoin och överväga andra behandlingsalternativ.

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 4.2). Efter förlossningen kan patienten troligen återgå till den ursprungliga underhållsdosen.

Fenytoin är teratogent hos råtta, mus och kanin.

Fertila kvinnor

Epanutin ska inte användas av fertila kvinnor, såvida inte potentiell nytta bedöms överväga riskerna efter att man noggrant har övervägt andra lämpliga behandlingsalternativ. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om och förstå risken för potentiella fosterskador om fenytoin tas under graviditet, och därmed vikten av att planera en eventuell graviditet. Graviditetstest ska övervägas hos fertila kvinnor innan behandling med Epanutin påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under en månad efter avslutad behandling. På grund av enzyminduktion kan Epanutin orsaka utebliven terapeutisk effekt av hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor ska därför få rådgivning om andra effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.5). Minst en effektiv preventivmetod (såsom en intrauterin enhet) eller två kompletterande preventivmetoder inklusive en barriärmetod, ska användas. Genom att involvera patienten i diskussionen vid val av preventivmetod ska de individuella omständigheterna utvärderas i varje enskilt fall.

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

När fenytoin ges oralt utsöndras fenytoin i låga koncentrationer i bröstmjölken hos kvinnor. Kvinnor som får Epanutin rekommenderas därför att avstå från att amma barnet.

Fertilitet

I djurstudier sågs inga direkta effekter av fenytoin på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Epanutin kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar, speciellt nedsatt vakenhet och koncentrationsförmåga, är vanliga vid behandling med antiepileptika. Patienten uppfattar dock vanligen inte biverkningarna som störande. CNS-biverkningar är plasmakoncentrationsrelaterade och uppträder hos cirka 50% av patienter med plasmakoncentration högre än 120 mikromol/l. Allvarliga biverkningar är sällsynta vid fenytoinkoncentrationer understigande 100 mikromol/l.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats under behandling med fenytoin med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			Anafylaktoid reaktion, anafylaxi	Angioödem (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos, aplastisk anemi, eosinofili, leukopeni, megaloblastisk anemi, trombocytopeni	Isolerad aplasi av röda blodkroppar
Metabolism och nutrition			Hyperglykemi	

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar			Förvirring	
Centrala och perifera nervsystemet	Ataxi, nystagmus, tremor		Parestesi, somnolens, huvudvärk, smakförändringar	
Ögon	Synrubbningar			
Hjärtat			AV-block	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi, osteomalaci, SLE	
Magtarmkanalen	Gingiva-hyperplasi	Dyspepsi, illamående, kräkningar		
Lever och gallvägar			Hepatit, akut leverskada, leverförstoring	
Hud och subkutan vävnad	Exanthem, urtikaria, hirsutism		Toxisk epidermal nekrolys (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (se avsnitt 4.4), läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Dåsighet, yrsel	Lymfadenopati (feber, exanthem och lymfkörtelförstoring)	Överkänslighetssyndrom	
Undersökningar	Transaminasstegring, låga blodfolsyravärden			Avvikande sköldkörtelfunktionstest

Överkänslighetssyndromet (se avsnitt 4.4) kännetecknas av symtom i form av feber, hudutslag, lymfadenopati, artralgi, eosinofili, lymfocytos och leverpåverkan, och inträffar vanligen under de 2 första månaderna av behandlingen. Akuta leverskador såsom akut leversvikt, gulsot, leverförstoring och förhöjda transaminasnivåer har i sällsynta fall rapporterats i samband med överkänslighetssyndrom. Leverpåverkan kan vara övergående men fall med fatal utgång har rapporterats. Vid tecken på akut leverskada ska behandling med Epanutin omedelbart avbrytas och inte återupptas.

Cerebellär atrofi har rapporterats och uppträder troligen vid förhöjda fenytoinnivåer och/eller långvarig fenytoinanvändning.

Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Epanutin (se avsnitt 4.4). Mekanismen, genom vilken Epanutin påverkar benmetabolismen, har inte identifierats. Även hypokalcemi, hypofosfatemi, minskade nivåer av vitamin D metaboliter har rapporterats.

Pediatrik population

Biverkningsprofilen för fenytoin är liknande för barn och vuxna. Gingivahyperplasi inträffar med högre frekvens hos pediatrika patienter och hos patienter med sämre munhygien.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Toxisk dos ca 20 mg/kg. 2 g till 4½-åring respektive 7-åring gav letal intoxikation. 300 mg till 2½-åringar gav måttlig, 600 mg till 4½-åring gav allvarlig, 1,5 g till 6-åring gav allvarlig till mycket allvarlig intoxikation. 1,2 g till vuxen gav lindrig till måttlig, 10 g till vuxen gav allvarlig intoxikation medan 7 g till vuxen gav cerebellär atrofi. Effekten förstärks av flera läkemedel (se 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och andra interaktioner). Patienter med lever- eller njurpåverkan, hypoalbuminemi eller folsyrebrist utgör särskilda riskgrupper. Koncentrationer: 40-80 mikromol/l terapeutisk nivå (för barn 60-100 mikromol/l). >80 mikromol/l nystagmus, >120 mikromol/l ataxi, >160 mikromol/l letargi, 250 mikromol/l uttalade förgiftningssymtom.

Symtom: Nystagmus, ataxi, tremor, hyperreflexi, dubbelseende, yrsel talsvårigheter, agitation, excitation, förvirring, hallucinationer, ansiktsrodnad, ibland illamående, kräkning. Symtomen försvinner efter 4-5 dagar, nystagmus senare vid seponering eller sänkning av terapeutisk dos. Vid massiv intoxikation dessutom somnolens, koma, eventuellt kramper, atetotiska rörelser, andningsdepression, ögonmuskelförlamning. Irreversibel cerebellär dysfunktion och atrofi har rapporterats. Hyperglykemi. Bradykardi och asystole/hjärtstillestånd har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol i upprepade doser. Hypoalbuminemi ökar toxiciteten, eftersträva därför normalt albuminvärde och tillför eventuellt albumin. Vid kramper ges diazepam. Respiratorbehandling på vid indikation. Vid eventuell hyperglykemi ges små doser insulin. Vid blodtrycksfall vätska intravenöst, dobutamin och eventuellt noradrenalin. Vid bradykardi och AV-block atropin alternativt isoprenalin, eventuellt pacemaker. Symtomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika ATC-kod: N03AB02

Epanutin innehåller fenytoin som är ett hydantoinderivat med antikonvulsiv verkan.

Verkningsmekanism

Genom att förändra jontransporten har fenytoin en membranstabiliserande effekt, vilket förhindrar spridning av elektriska urladdningar i hjärnan.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I Epanutin föreligger fenytoin som natriumsaltet, vilket ger en jämn och hög absorption. Absorptionsgraden varierar dock mellan olika individer, vilket medför att doseringen måste anpassas individuellt. Jämviktskoncentration uppnås vanligen efter omkring 10 dagars behandling.

Distribution

Proteinbindningsgraden är hög, ca 90%.

Metabolism

Fenytoin hydroxyleras i levern av ett enzymssystem, vilket kan mättas. Detta medför att fenytoin har dosberoende kinetik.

Eliminering

Halveringstiden vid peroral administrering, ej beräknad på ren eliminationsfas p g a långsam gastrointestinal absorption, är mycket varierande, men ligger hos flertalet patienter inom intervallet 7-42 timmar. Eliminationen sker nästan uteslutande genom metabolism och metaboliterna utsöndras via njurarna.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Tillfredsställande effekt uppnås oftast inom koncentrationsområdet 40-80 mikromol/l, men hänsyn måste tas till patientens totala kliniska situation (anfallskontroll och biverkningar). Se avsnitt 4.2.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

En ökad fraktion av obundet fenytoin hos patienter med njur- eller leversjukdom, samt hos patienter med hypoalbuminemi eller hyperbilirubinemi, har rapporterats. Metabolismen av fenytoin kan vara försämrad hos patienter med nedsatt leverfunktion vilket orsakar förhöjda plasmakoncentrationer (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ålder

Fenytoin-clearance minskar ofta med stigande ålder (20 % lägre hos patienter över 70 år jämfört med patienter i åldern 20–30 år) (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogen potential

I en transplacentär karcinogenicitetsstudie hos vuxna djur administrerades fenytoin i kosten vid 30 till 600 ppm hos mus och 240 till 2 400 ppm hos råtta. Hepatocellulära tumörer ökade vid de högre doserna hos mus och råtta. I tilläggsstudier fick möss 10 mg/kg, 25 mg/kg eller 45 mg/kg och råttor

fick 25 mg/kg, 50 mg/kg eller 100 mg/kg i kosten under 2 års tid. Hepatocellulära tumörer hos mus ökade vid 45 mg/kg. Hos råttor såg man ingen ökning i tumörincidens. Den kliniska signifikansen av dessa tumörer hos gnagare är okänd.

Genetiska toxicitetsstudier har visat att fenytoin inte är mutagen hos bakterier eller däggdjursceller *in vitro*. Det är klastogent *in vitro* men inte *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

En kapsel à 100 mg innehåller:

Kapselinnehåll:
laktosmonohydrat 96 mg
magnesiumstearat

Kapselhölje:
gelatin
natriumlaurylsulfat

färgämnen (titandioxid (E171), erytrocin (E127), kinolingult (E104))

Kapselbläck:
svart järnoxid (E172)
shellack
propylenglykol
kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk, 100 st kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033

104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1982

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 december 1939

Datum för den senaste förnyelsen: 1 januari 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-04