

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben  
FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosphenytoin Desitin 75 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 75 mg Fosphenytoin-Dinatrium (entsprechend 50 mg Phenytoin-Natrium, bezeichnet als 50 mg Phenytoin-Natrium-Äquivalente (PE)).

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 750 mg Fosphenytoin-Dinatrium (entsprechend 500 mg Phenytoin-Natrium).

Jede Durchstechflasche mit 2 ml Lösung enthält 150 mg Fosphenytoin-Dinatrium (entsprechend 100 mg Phenytoin-Natrium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml Lösung enthält 8,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 8,3 bis 9,3.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Fosphenytoin Desitin ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren:

- zur Kontrolle des konvulsiven Status epilepticus.
- zur Vorbeugung von Krampfanfällen, die im Zusammenhang mit neurochirurgischen Eingriffen auftreten können.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**WICHTIGER HINWEIS:** In allen Produktinformationen von Fosphenytoin Desitin werden die Menge und Konzentration von Fosphenytoin immer in Phenytoin-Natrium-Äquivalenten (PE) ausgedrückt, um die Notwendigkeit zu vermeiden, molekulargewichtsbasierte Anpassungen vorzunehmen, wenn zwischen Fosphenytoin- und Phenytoin-Natrium-Dosen umgerechnet wird. Fosphenytoin Desitin sollte immer in Phenytoin-Natrium-Äquivalent-Einheiten (PE) verschrieben und abgegeben werden. Beachten Sie jedoch, dass Fosphenytoin wichtige Unterschiede in der Verabreichung gegenüber parenteralem Phenytoin-Natrium aufweist (siehe Abschnitt 4.4).

#### Phenytoin-Natrium-Äquivalente (PE):

1,5 mg Fosphenytoin entsprechen 1 mg Phenytoin-Natrium und werden als 1 mg Phenytoin-Natrium-Äquivalente (PE) bezeichnet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

#### Intravenöse Infusion

Für die intravenöse Infusion muss Fosphenytoin Desitin mit einer Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Die Konzentration sollte bei 1,5 bis 25 mg PE/ml liegen.

Aufgrund des Risikos einer Hypotonie darf die Infusionsgeschwindigkeit in klinischen Routine-Settings 50–100 mg PE/Minute nicht überschreiten. Selbst im Notfall sollte die Verabreichungsgeschwindigkeit durch intravenöse Infusion 150 mg PE/Minute nicht überschreiten. Es wird empfohlen, ein Gerät zur Steuerung der Infusionsgeschwindigkeit zu verwenden.

Eine kontinuierliche Überwachung von EKG, Blutdruck und Atemfunktion für die Dauer der Infusion ist unerlässlich. Außerdem sollte der Patient während des gesamten Zeitraums beobachtet werden, in dem maximale Plasma-Phenytoinkonzentrationen auftreten, was etwa 30 Minuten nach dem Ende der Infusion von Fosphenytoin Desitin der Fall ist.

Geräte zur kardiopulmonalen Reanimation sollten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Beispiele für die Berechnung von Dosierung, Verdünnung und Infusionszeit finden Sie in den Tabellen 1 - 8			
Population	Indikation		Dosierungstabelle
Erwachsene	Status epilepticus	Aufsättigungsdosis	Tabelle 1
	Status epilepticus	Erhaltungsdosis	Tabelle 2
	Behandlung oder Prophylaxe von Krampfanfällen	Aufsättigungsdosis	Tabelle 3
	Behandlung oder Prophylaxe von Krampfanfällen	Erhaltungsdosis	Tabelle 4
Kinder ab 5 Jahren	Status epilepticus	Aufsättigungsdosis	Tabelle 5
	Status epilepticus	Erhaltungsdosis	Tabelle 6

Behandlung oder Prophylaxe von Krampfanfällen	Aufsättigungsdosis	Tabelle 7
Behandlung oder Prophylaxe von Krampfanfällen	Erhaltungsdosis	Tabelle 8

**Dosierung bei Erwachsenen**

(Zur Dosisreduktion bei älteren Menschen oder Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung lesen Sie bitte die Anweisungen am Ende dieses Abschnitts.)

**Status epilepticus**

Die intramuskuläre Verabreichung von Fosphenytoin Desitin zur Behandlung eines Status epilepticus wird nicht empfohlen.

**Aufsättigungsdosis**

Um bei Patienten mit kontinuierlicher Anfallsaktivität eine schnelle Anfallskontrolle zu erreichen, sollte vor der Verabreichung von Fosphenytoin Desitin entweder Diazepam oder Lorazepam intravenös verabreicht werden.

Die Aufsättigungsdosis von Fosphenytoin Desitin beträgt 15 mg PE/kg, verabreicht als Einzeldosis durch intravenöse Infusion mit einer Geschwindigkeit von 100–150 mg PE/min.

Die Infusionsgeschwindigkeit darf auch in Notfällen *150 mg PE/Minute nicht überschreiten*. Infusionszeiten siehe Tabelle 1.

Wenn die Verabreichung von Fosphenytoin Desitin die Anfälle nicht beendet, sollte die Verwendung alternativer Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden.

**Tabelle 1: Status epilepticus, Aufsättigungsdosis (Erwachsene)**

**Status epilepticus:** Beispiele für intravenöse Aufsättigungsdosen von 15 mg PE<sup>†</sup>/kg und Empfehlungen für die Verdünnung (auf 25 mg PE/ml) und intravenöse Infusionsgeschwindigkeit (bei einer maximalen Geschwindigkeit von 150 mg PE/min) nach Körpergewicht.

Gewicht (kg)	Dosis (mg PE)	Volumen Fosphenytoin Desitin (50 mg PE/ml)		Volumen (ml) des Verdünnungsmittels (Glukoselösung 5 % oder Natriumchlorid-Lösung 0,9 %) für die Endkonzentration von 25 mg PE/ml	Minimale Infusionszeit (min), um die maximale empfohlene Infusionsgeschwindigkeit von 150 mg PE/Minute zu erreichen
		Anzahl der 10-ml-Durchstechflaschen	Aufzuziehendes Volumen (ml)		
100	1.500	3	30	30	10
95	1.425	3	28,5	28,5	9,5
90	1.350	3	27	27	9
85	1.275	3	25,5	25,5	8,5
80	1.200	3	24	24	8
75	1.125	3	22,5	22,5	7,5
70	1.050	3	21	21	7
65	975	2	19,5	19,5	6,5
60	900	2	18	18	6
55	825	2	16,5	16,5	5,5
50	750	2	15	15	5
45	675	2	13,5	13,5	4,5

<sup>†</sup>PE – Phenytoin-Natrium-Äquivalente

Hinweis: Die geeignete Dosis, das Dosierintervall, die Anzahl der Durchstechflaschen mit Fosphenytoin Desitin, das Volumen des Verdünnungsmittels und die minimale Infusionszeit sollten immer für das genaue Körpergewicht des Patienten berechnet werden, wenn sie nicht in den Beispielen enthalten sind.

**Erhaltungsdosis**

Die empfohlene anfängliche Erhaltungsdosis von Fosphenytoin Desitin von 4–5 mg PE/kg/Tag kann als Einzeldosis oder in zwei geteilten Dosen, als intravenöse Infusion oder als intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Die anfängliche kumulative Tagesdosis sollte 4–5 mg PE/kg/Tag nicht überschreiten. Nach Verabreichung einer Aufsättigungsdosis sollten die Erhaltungsdosen mit dem nächsten festgelegten Dosierungsintervall begonnen werden. Wenn zum Beispiel das vorgesehene Dosierungsintervall 12 Stunden beträgt, sollte die erste Erhaltungsdosis von Fosphenytoin Desitin 12 Stunden nach der Aufsättigungsdosis verabreicht werden. Die Erhaltungsdosen sollten entsprechend dem Ansprechen des Patienten und den Plasma-Phenytoin-Talspiegeln angepasst werden (**siehe Therapeutisches Drug Monitoring**).

*Empfohlene intravenöse Infusionsgeschwindigkeit (für die Erhaltungsdosis bei Erwachsenen):*

50–100 mg PE/Minute (sollte 100 mg PE/Minute nicht überschreiten); siehe Tabelle 2.

Gegebenenfalls sollte auf eine Erhaltungstherapie mit oralem Phenytoin umgestellt werden.

**Tabelle 2: Status epilepticus, Erhaltungsdosis (Erwachsene)**

**Status epilepticus:** Beispiele für maximale intravenöse Erhaltungsdosen von 5 mg PE<sup>†</sup>/kg, Empfehlungen für die Verdünnung\* (auf 25 mg PE/ml oder auf 1,5 mg PE/ml) und intravenösen Infusionszeiten (bei maximaler Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg PE/Minute) nach Körpergewicht.

Gewicht (kg)	Dosis (mg PE)	Volumen Fosphenytoin Desitin (50 mg PE/ml)		Volumen (ml) Verdünnungsmittel* (Glucoselösung 5 % oder Natriumchloridlösung 0,9 %)		Minimale Infusionszeit (min), um die maximale empfohlene Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg PE/Minute zu erreichen
		Anzahl der 10-ml-Durchstechflaschen	Aufzuziehendes Volumen (ml)	für eine Endkonzentration von 25 mg PE/ml	für eine Endkonzentration von 1,5 mg PE/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

\* Für die intravenöse Infusion sollte die Endkonzentration zwischen 1,5 und 25 mg PE/ml liegen

†PE: Phenytoin-Natrium-Äquivalente

Hinweis: Die geeignete Dosis, das Dosiervolumen, die Anzahl der Durchstechflaschen mit Fosphenytoin Desitin, das Volumen des Verdünnungsmittels und die minimale Infusionszeit sollten immer für das genaue Körpergewicht des Patienten berechnet werden, wenn sie nicht in den Beispielen enthalten sind.

### Prophylaxe von Krampfanfällen

#### Aufsättigungsdosis

Die Aufsättigungsdosis von Fosphenytoin Desitin beträgt 10–15 mg PE/kg, verabreicht als Einzeldosis durch intravenöse Infusion oder intramuskuläre Injektion.

*Empfohlene intravenöse Infusionsgeschwindigkeit (für die Aufsättigungsdosis bei Erwachsenen):*

50–100 mg PE/Minute (sollte 100 mg PE/Minute nicht überschreiten). Infusionszeiten siehe Tabelle 3.

#### Tabelle 3: Behandlung oder Prophylaxe von Krampfanfällen, Aufsättigungsdosis (Erwachsene)

Behandlung und Prophylaxe von Krampfanfällen: Beispiele für maximale intravenöse Aufsättigungsdosen von 10 mg PE<sup>†</sup>/kg, Empfehlungen zur Verdünnung\* (auf 25 mg PE/ml oder 1,5 mg PE/ml) und intravenöse Infusionszeiten (bei einer maximalen Geschwindigkeit von 100 mg PE/Minute) nach Körpergewicht.

Gewicht (kg)	Dosis (mg PE)	Volumen Fosphenytoin Desitin (50 mg PE/ml)		Volumen (ml) des Verdünnungsmittels* (Glucoselösung 5 % oder Natriumchloridlösung 0,9 %)		Minimale Infusionszeit (min), um die maximale empfohlene Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg PE/Minute zu erreichen
		Anzahl der 10-ml-Durchstechflaschen	Aufzuziehendes Volumen (ml)	für eine Endkonzentration von 25 mg PE/ml	für eine Endkonzentration von 1,5 mg PE/ml	
100	1.000	2	20	20	647	10
90	900	2	18	18	582	9
80	800	2	16	16	517	8
70	700	2	14	14	453	7
60	600	2	12	12	388	6
50	500	1	10	10	323	5

†PE: Phenytoin-Natrium-Äquivalente

\*Bei intravenöser Infusion sollte die Endkonzentration zwischen 1,5 und 25 mg PE/ml liegen

Hinweis: Die geeignete Dosis, das Dosiervolumen, die Anzahl der Durchstechflaschen mit Fosphenytoin Desitin, das Volumen des Verdünnungsmittels und die minimale Infusionszeit sollten immer für das genaue Körpergewicht des Patienten berechnet werden, wenn sie nicht in den Beispielen enthalten sind.

#### Erhaltungsdosis

Die empfohlene anfängliche Erhaltungsdosis von Fosphenytoin Desitin von 4–5 mg PE/kg/Tag kann als Einzeldosis oder in zwei geteilten Dosen, als intravenöse Infusion oder als intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Die anfängliche kumulative Tagesdosis sollte 4–5 mg PE/kg/Tag nicht überschreiten. Nach Verabreichung einer Aufsättigungsdosis sollten die Erhaltungsdosen mit dem nächsten festgelegten Dosierungsintervall begonnen werden. Wenn zum Beispiel das vorgesehene Dosierungsintervall 12 Stunden beträgt, sollte die erste Erhaltungsdosis von Fosphenytoin Desitin 12 Stunden nach der Aufsättigungsdosis verabreicht werden.

Die Erhaltungsdosen sollten entsprechend dem Ansprechen des Patienten und den Plasma-Phenytoin-Talspiegeln angepasst werden (siehe Therapeutisches Drug Monitoring).

*Empfohlene intravenöse Infusionsgeschwindigkeit (für die Erhaltungsdosis bei Erwachsenen):*

50–100 mg PE/Minute (sollte 100 mg PE/Minute nicht überschreiten). Infusionszeiten siehe Tabelle 4.

Gegebenenfalls sollte auf eine Erhaltungstherapie mit oralem Phenytoin umgestellt werden.

**Tabelle 4: Behandlung oder Prophylaxe von Anfällen, Erhaltungsdosis (Erwachsene)**

Behandlung oder Prophylaxe von Krampfanfällen, Erhaltungsdosis (Erwachsene): Beispiele für maximale intravenöse Erhaltungsdosen von 5 mg PE<sup>†</sup>/ml, Empfehlungen für die Verdünnung\* (auf 25 mg PE/ml oder auf 1,5 mg PE/ml) und intravenöse Infusionszeiten (bei einer maximalen Geschwindigkeit von 100 mg PE/Minute) nach Körpergewicht.

Gewicht (kg)	Dosis (mg PE)	Volumen Fosphenytoin Desitin (50 mg PE/ml)		Volumen (ml) Verdünnungsmittel* (Glukoselösung 5 % oder Natriumchloridlösung 0,9 %)		Minimale Infusionszeit (min), um die maximale empfohlene Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg PE/Minute zu erreichen
		Anzahl der 10-ml-Durchstechflaschen	Aufzuziehendes Volumen (ml)	für eine Endkonzentration von 25 mg PE/ml	für eine Endkonzentration von 1,5 mg PE/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

\* Für die intravenöse Infusion sollte die Endkonzentration zwischen 1,5 und 25 mg PE/ml liegen

<sup>†</sup>PE: Phenytoin-Natrium-Äquivalente

Hinweis: Die geeignete Dosis, das Dosiervolumen, die Anzahl der Durchstechflaschen mit Fosphenytoin Desitin, das Volumen des Verdünnungsmittels und die minimale Infusionszeit sollten immer für das genaue Körpergewicht des Patienten berechnet werden, wenn sie nicht in den Beispielen enthalten sind.

#### Dosierung für Kinder

##### Neugeborene und Kinder bis 5 Jahre

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosphenytoin Desitin bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren ist nicht erwiesen.

##### Kinder ab 5 Jahren

Fosphenytoin Desitin kann Kindern (ab 5 Jahren) nur als intravenöse Infusion in der gleichen Dosis in mg PE/kg verabreicht werden, die für Erwachsene verwendet wird. Die Dosen von Fosphenytoin Desitin für Kinder wurden anhand der bekannten Pharmakokinetik von Fosphenytoin Desitin bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren und von parenteralem Phenytoin bei Erwachsenen und Kindern bestimmt.

Die intramuskuläre Verabreichung bei Kindern wird nicht empfohlen.

Zur Dosisreduktion bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung lesen Sie bitte die Anweisungen am Ende dieses Abschnitts.

#### Status epilepticus

##### Aufsättigungsdosis

Um bei Patienten mit kontinuierlicher Anfallsaktivität eine schnelle Kontrolle der Krampfanfälle zu erreichen, sollte vor der Verabreichung von Fosphenytoin Desitin entweder Diazepam oder Lorazepam intravenös verabreicht werden.

Die Aufsättigungsdosis von Fosphenytoin Desitin beträgt 15 mg PE/kg, verabreicht als Einzeldosis als intravenöse Infusion.

*Empfohlene intravenöse Infusionsgeschwindigkeit (für die Aufsättigungsdosis bei Kindern)*

2–3 mg PE/kg/min (sollte 3 mg PE/kg/Minute oder 150 mg PE/Minute nicht überschreiten, je nachdem, was langsamer ist). Infusionszeiten siehe Tabelle 5.

Wenn die Verabreichung von Fosphenytoin Desitin die Anfälle nicht beendet, sollte die Verwendung alternativer Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden.

**Tabelle 5: Status epilepticus, Aufsättigungsdosis (Kinder ab 5 Jahren)**

Status epilepticus: Beispiele für maximale intravenöse Aufsättigungsdosen von 15 mg PE<sup>†</sup>/kg und Empfehlungen für die Verdünnung (auf 25 mg PE/ml) und intravenösen Infusionszeiten (bei einer maximalen Geschwindigkeit von 3 mg PE/Minute) nach Körpergewicht

Gewicht (kg)	Dosis (mg PE)	Volumen Fosphenytoin Desitin (50 mg PE/ml)		Volumen (ml) des Verdünnungsmittels (Glukoselösung 5 % oder Natriumchloridlösung 0,9 %) für die Endkonzentration von 25 mg PE/ml	Minimale Infusionszeit (min), um die maximal empfohlene Infusionsgeschwindigkeit von 3 mg PE/kg/Minute zu erreichen
		Anzahl der 10-ml-Durchstechflaschen	Aufzuziehendes Volumen (ml)		
47,5	712,5	2	14,25	14,25	5
45	675	2	13,5	13,5	5
42,5	637,5	2	12,75	12,75	5
40	600	2	12	12	5
37,5	562,5	2	11,25	11,25	5
35	525	2	10,5	10,5	5

32,5	487,5	1	9,75	9,75	5
30	450	1	9	9	5
27,5	412,5	1	8,25	8,25	5
25	375	1	7,5	7,5	5
22,5	337,5	1	6,75	6,75	5
20	300	1	6	6	5
17,5	262,5	1	5,25	5,25	5

†PE: Phenytoin-Natrium-Äquivalente

Hinweis: Die geeignete Dosis, das Dosiervolumen, die Anzahl der Durchstechflaschen mit Fosphenytoin Desitin, das Volumen des Verdünnungsmittels und die minimale Infusionszeit sollten immer für das genaue Körpergewicht des Patienten berechnet werden, wenn sie nicht in den Beispielen enthalten sind.

#### Erhaltungsdosis

Die empfohlene anfängliche Erhaltungsdosis von Fosphenytoin Desitin von 4–5 mg PE/kg/Tag kann als Einzeldosis oder in zwei geteilten Dosen durch intravenöse Infusion verabreicht werden. Die anfängliche kumulative Tagesdosis sollte 4–5 mg PE/kg/Tag nicht überschreiten. Nach Verabreichung einer Aufsättigungsdosis sollten die Erhaltungsdosen mit dem nächsten festgelegten Dosierungsintervall begonnen werden. Wenn zum Beispiel das vorgesehene Dosierungsintervall 12 Stunden beträgt, sollte die erste Erhaltungsdosis von Fosphenytoin Desitin 12 Stunden nach der Aufsättigungsdosis verabreicht werden.

Die Erhaltungsdosen sollten entsprechend dem Ansprechen des Patienten und den Phenytoin-Plasmakonzentrationen angepasst werden (siehe Therapeutisches Drug Monitoring).

*Empfohlene intravenöse Infusionsgeschwindigkeit (für die Erhaltungsdosis bei Kindern):*

1–2 mg PE/kg/min (sollte 2 mg PE/kg/Minute oder 100 mg PE/Minute nicht überschreiten, je nachdem, was langsamer ist). Infusionszeiten siehe Tabelle 6.

Gegebenenfalls sollte auf eine Erhaltungstherapie mit oralem Phenytoin umgestellt werden.

#### Tabelle 6: Status epilepticus, Erhaltungsdosis (Kinder ab 5 Jahren)

Status epilepticus: Beispiele für maximale intravenöse Erhaltungsdosen von 5 mg PE<sup>†</sup>/kg, Empfehlungen für die Verdünnung\* (auf 25 mg PE/ml oder auf 1,5 mg PE/ml) und intravenösen Infusionszeiten (bei einer maximalen Geschwindigkeit von 2 mg PE/Minute) nach Körpergewicht.

Gewicht (kg)	Dosis (mg PE)	Volumen Fosphenytoin Desitin (50 mg PE/ml)		Volumen (ml) Verdünnungsmittel (Glukoselösung 5 % oder Natriumchloridlösung 0,9 %)		Minimale Infusionszeit (min), um die maximal empfohlene Infusionsgeschwindigkeit von 2 mg PE/kg/Minute zu erreichen
		Anzahl der 10-ml-Durchstechflaschen	Aufzuziehendes Volumen (ml)	für eine Endkonzentration von 25 mg PE/ml	für eine Endkonzentration von 1,5 mg PE/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

\* Für die intravenöse Infusion sollte die Endkonzentration zwischen 1,5 und 25 mg PE/ml liegen.

†PE: Phenytoin-Natrium-Äquivalente

Hinweis: Die geeignete Dosis, das Dosiervolumen, die Anzahl der Durchstechflaschen mit Fosphenytoin Desitin, das Volumen des Verdünnungsmittels und die minimale Infusionszeit sollten immer für das genaue Körpergewicht des Patienten berechnet werden, wenn sie nicht in den Beispielen enthalten sind.

#### Behandlung und Prophylaxe von Krampfanfällen

##### Aufsättigungsdosis

Die Aufsättigungsdosis von Fosphenytoin Desitin beträgt 10–15 mg PE/kg, verabreicht als Einzeldosis als intravenöse Infusion.

Empfohlene intravenöse Infusionsgeschwindigkeit für die Behandlung von Krampfanfällen oder Prophylaxe bei Kindern: 1–2 mg PE/kg/min (sollte 2 mg PE/kg/Minute oder 100 mg PE/Minute nicht überschreiten, je nachdem, was langsamer ist). Infusionszeiten siehe Tabelle 7.

**Tabelle 7: Behandlung oder Prophylaxe von Krampfanfällen, Aufsättigungsdosis (Kinder ab 5 Jahren)**

Beispiele für maximale intravenöse Aufsättigungsdosen von 10 mg PE<sup>†</sup>/kg, Empfehlungen für die Verdünnung\* (auf 25 mg PE/ml oder 1,5 mg PE/ml) und intravenösen Infusionszeiten (mit einer maximalen Geschwindigkeit von 2 mg PE/Minute) nach Körpergewicht.

Gewicht (kg)	Dosis (mg PE)	Volumen Fosphenytoin Desitin (50 mg PE/ml)		Volumen (ml) des Verdünnungsmittels* (Glukoselösung 5 % oder Natriumchloridlösung 0,9 %)		Minimale Infusionszeit (min), um die maximal empfohlene Infusionsgeschwindigkeit von 2 mg PE/kg/Minute zu erreichen
		Anzahl der 10-ml-Durchstechflaschen	Aufzuziehendes Volumen (ml)	für eine Endkonzentration von 25 mg PE/ml	für eine Endkonzentration von 1,5 mg PE/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

†PE: Phenytoin-Natrium-Äquivalente

\*Für die intravenöse Infusion sollte die Endkonzentration zwischen 1,5 und 25 mg PE/ml liegen.

Hinweis: Die geeignete Dosis, das Dosiervolumen, die Anzahl der Durchstechflaschen mit Fosphenytoin Desitin, das Volumen des Verdünnungsmittels und die minimale Infusionszeit sollten immer für das genaue Körpergewicht des Patienten berechnet werden, wenn sie nicht in den Beispielen enthalten sind.

#### Erhaltungsdosis

Die empfohlene anfängliche Erhaltungsdosis von Fosphenytoin Desitin beträgt 4–5 mg PE/kg/Tag und wird als Einzeldosis oder in zwei geteilten Dosen durch intravenöse Infusion verabreicht. Die anfängliche kumulative Tagesdosis sollte 4–5 mg PE/kg/Tag nicht überschreiten. Nach Verabreichung einer Aufsättigungsdosis sollten die Erhaltungsdosen mit dem nächsten festgelegten Dosierungsintervall begonnen werden. Wenn zum Beispiel das vorgesehene Dosierungsintervall 12 Stunden beträgt, sollte die erste Erhaltungsdosis von Fosphenytoin Desitin 12 Stunden nach der Aufsättigungsdosis verabreicht werden.

Die Erhaltungsdosen sollten entsprechend dem Ansprechen des Patienten und den Phenytoin-Plasmakonzentrationen angepasst werden (siehe Therapeutisches Drug Monitoring).

Empfohlene intravenöse Infusionsgeschwindigkeit (für die Erhaltungsdosis bei Kindern):

1–2 mg PE/kg/min (sollte 2 mg PE/kg/Minute oder 100 mg PE/Minute nicht überschreiten, je nachdem, was langsamer ist). Infusionszeiten siehe Tabelle 8.

Gegebenenfalls sollte auf eine Erhaltungstherapie mit oralem Phenytoin umgestellt werden.

**Tabelle 8: Behandlung oder Prophylaxe von Krampfanfällen, Erhaltungsdosis (Kinder ab 5 Jahren)**

Beispiele für maximale intravenöse Erhaltungsdosen und 5 mg PE<sup>†</sup>/kg, Empfehlungen für die Verdünnung\* (auf 25 mg PE/ml oder 1,5 mg PE/ml) und intravenösen Infusionszeiten (bei einer maximalen Geschwindigkeit von 2 mg PE/Minute) nach Körpergewicht.

Gewicht (kg)	Dosis (mg PE)	Volumen Fosphenytoin Desitin (50 mg PE/ml)		Volumen (ml) Verdünnungsmittel (Glukoselösung 5 % oder Natriumchloridlösung 0,9 %)		Minimale Infusionszeit (min), um die maximal empfohlene Infusionsgeschwindigkeit von 2 mg PE/kg/Minute zu erreichen
		Anzahl der 10-ml-Durchstechflaschen	Aufzuziehendes Volumen (ml)	für eine Endkonzentration von 25 mg PE/ml	für eine Endkonzentration von 1,5 mg PE/ml	
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,50	4,50	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5

35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5

\* Für die intravenöse Infusion sollte die Endkonzentration zwischen 1,5 und 25 mg PE/ml liegen.

†PE: Phenytoin-Natrium-Äquivalente

Hinweis: Die geeignete Dosis, das Dosierolumen, die Anzahl der Durchstechflaschen mit Fosphenytoin Desitin, das Volumen des Verdünnungsmittels und die minimale Infusionszeit sollten immer für das genaue Körpergewicht des Patienten berechnet werden, wenn sie nicht in den Beispielen enthalten sind.

Eine systemische Behandlung mit Fosphenytoin über mehr als 5 Tage wurde nicht untersucht.

#### **Ältere Patienten**

Eine niedrigere Aufsättigungsdosis und/oder Infusionsgeschwindigkeit und eine niedrigere oder weniger häufige Erhaltungsdosis von Fosphenytoin Desitin können ausreichend sein. Der Phenytoinmetabolismus ist bei älteren Patienten leicht vermindert. Eine Reduzierung der Dosis oder Geschwindigkeit um 10 bis 25 % kann in Betracht gezogen werden, und eine sorgfältige klinische Überwachung ist erforderlich.

#### **Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankung**

Außer bei der Behandlung des Status epilepticus kann bei Patienten mit Nieren- und/oder Lebererkrankung oder bei Patienten mit Hypoalbuminämie eine niedrigere Aufsättigungsdosis und/oder Infusionsgeschwindigkeit sowie eine niedrigere oder weniger häufige Erhaltungsdosis ausreichend sein. Eine Reduzierung der Dosis oder Infusionsgeschwindigkeit um 10 bis 25 % kann in Betracht gezogen werden, und eine sorgfältige klinische Überwachung ist erforderlich.

Die Umwandlungsrate von intravenösem Fosphenytoin Desitin zu Phenytoin kann bei diesen Patienten erhöht sein. Während die Clearance des Gesamt-Phenytoins nicht beeinflusst wird, können die Konzentrationen des ungebundenen Phenytoins im Plasma erhöht sein. Bei Patienten mit Hyperbilirubinämie kann die Konzentration des ungebundenen Phenytoins erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Es ist daher bei diesen Patienten besser, die Konzentration des ungebundenen Phenytoins im Plasma und nicht die Konzentration des Gesamt-Phenytoins im Plasma zu messen (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Therapeutisches Drug Monitoring**

Vor der vollständigen Umwandlung können immunanalytische Techniken die Konzentrationen von Phenytoin im Plasma aufgrund der Kreuzreaktivität mit Fosphenytoin signifikant überschätzen. Chromatographische Testmethoden (z. B. HPLC) quantifizieren die Konzentrationen von Phenytoin in biologischen Flüssigkeiten in Gegenwart von Fosphenytoin genau. Es wird empfohlen, mindestens zwei Stunden nach der intravenösen Infusion von Fosphenytoin Desitin bzw. vier Stunden nach der intramuskulären Injektion von Fosphenytoin Desitin **keine** Blutproben zur Beurteilung der Phenytoinkonzentration zu entnehmen.

Eine optimale Kontrolle von Krampfanfällen ohne klinische Anzeichen einer Toxizität tritt am häufigsten bei Gesamtphenytoinkonzentrationen im Plasma zwischen 10–20 mg/l (40–80 µmol/l) oder einer Konzentration des ungebundenen Phenytoins im Plasma zwischen 1–2 mg/l (4–8 µmol/l) auf.

Anhaltende Plasma-Phenytoinkonzentrationen über dem optimalen Bereich können Anzeichen einer akuten Toxizität hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Phenytoin-Kapseln sind bei oraler Einnahme zu etwa 90 % bioverfügbar. Als Fosphenytoin Desitin verabreichtes Phenytoin ist sowohl auf dem intramuskulären als auch auf dem intravenösen Weg zu 100 % bioverfügbar. Aus diesem Grund können die Phenytoin-Plasmakonzentrationen ansteigen, wenn von oraler Phenytoin-Natrium-Therapie auf intramuskuläres oder intravenöses Fosphenytoin Desitin umgestellt wird. Die Initialdosen müssen jedoch nicht angepasst werden, wenn von oralem Phenytoin auf Fosphenytoin Desitin umgestellt wird oder umgekehrt.

Wenn zwischen Produkten und/oder Verabreichungswegen gewechselt wird, kann therapeutisches Drug Monitoring sinnvoll sein.

#### **Art der Anwendung**

Zur intramuskulären oder intravenösen Anwendung.

Fosphenytoin Desitin kann als intravenöse Infusion oder als intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Für die intravenöse Infusion muss Fosphenytoin Desitin mit Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Die Konzentration sollte bei 1,5 bis 25 mg PE/ml liegen.

Als intramuskuläre Injektion ist Fosphenytoin Desitin zur Anwendung ohne Verdünnung bestimmt.

Der intramuskuläre Weg sollte für erwachsene Patienten in Betracht gezogen werden, wenn keine dringende Notwendigkeit besteht, Krampfanfälle zu kontrollieren. Wenn eine schnelle Wirkung erforderlich ist, sollte Fosphenytoin Desitin als intravenöse Infu-

sion verabreicht werden, da die Zeit bis zum Erreichen therapeutischer Konzentrationen von Phenytoin im Plasma nach intravenöser Verabreichung kürzer ist als bei intramuskulärer Verabreichung.

In Notfallsituationen wie Status epilepticus sollte Fosphenytoin Desitin nicht auf dem intramuskulären Weg verabreicht werden.

Die intramuskuläre Verabreichung wird für Kinder nicht empfohlen.

Fosphenytoin Desitin ist für die kurzzeitige parenterale Verabreichung bestimmt und wurde nicht für Zeiträume von mehr als 5 Tagen untersucht.

Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der intravenösen Infusion, siehe Abschnitt 6.6.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Phenytoin oder andere Hydantoine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Parenterales Phenytoin beeinflusst die ventrikuläre Automtizität. Daher ist Fosphenytoin Desitin bei Patienten mit Sinusbradykar- die, sinoatrialem Block, AV-Block zweiten und dritten Grades und Adams-Stokes-Anfall kontraindiziert.

Akute intermittierende Porphyrie.

Die gleichzeitige Anwendung von Fosphenytoin Desitin mit Delavirdin ist kontraindiziert, da das Potenzial für einen Verlust des virologischen Ansprechens und eine mögliche Resistenz gegen Delavirdin oder gegen die Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren besteht (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Phenytoin-Natriumäquivalente (PE)

Fosphenytoin Desitin ist ein Prodrug zur parenteralen Verabreichung. Sein aktiver Metabolit ist Phenytoin. 1,5 mg Fosphenytoin-Di- natrium entsprechen 1 mg Phenytoin-Natrium und werden als 1 mg Phenytoin-Natrium-Äquivalente (PE) bezeichnet. Die Menge und Konzentration von Fosphenytoin werden immer in mg PE ausgedrückt.

##### Intravenöse Infusionsgeschwindigkeit

Erwachsene:

Fosphenytoin Desitin sollte aufgrund des Risikos einer kardiovaskulären Toxizität intravenös mit einer Geschwindigkeit von nicht mehr als 150 mg PE/min verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder ab 5 Jahren:

Fosphenytoin Desitin sollte aufgrund des Risikos einer kardiovaskulären Toxizität mit einer Geschwindigkeit von nicht mehr als 3 mg PE/kg/min oder 150 mg PE/min verabreicht werden, je nachdem, was langsamer ist (siehe Abschnitt 4.2).

Beachten Sie, dass Fosphenytoin Desitin wichtige Unterschiede in der Verabreichung gegenüber parenteralem Phenytoin-Natrium aufweist.

##### Dosierungsfehler

Dosierungsfehler von Fosphenytoin haben dazu geführt, dass Patienten die falsche Dosis von Fosphenytoin erhalten haben. Fos- phenytoin Desitin wird in 2-ml- und 10-ml-Durchstechflaschen in einer Konzentration von 50 mg PE/ml auf den Markt gebracht. Ei- ne 2-ml-Durchstechflasche enthält insgesamt 100 mg PE, und eine 10-ml-Durchstechflasche enthält insgesamt 500 mg PE. Es sind Fehler aufgetreten, wenn die Konzentration der Durchstechflasche (50 mg PE/ml) fälschlicherweise als Gesamthalt der Durchstechflasche von 50 mg PE interpretiert wurde, was zu zwei- oder zehnfachen Überdosierungen von Fosphenytoin Desitin führte.

Es gab weitere Ursachen für Dosierungsfehler, darunter Unklarheiten bei der Produktbezeichnung, Fehler bei der Produktvorberei- tung, Fehler bei der Infusion/Verabreichung des Arzneimittels und falsche Dosisberechnungen. In einigen Fällen waren Überdosie- rungen mit tödlichen Folgen verbunden, auch bei Kindern unter 5 Jahren.

Um Unklarheiten zu vermeiden, sollte die verschriebene Dosis von Fosphenytoin Desitin immer in Milligramm Phenytoin-Äquiva- lenten (mg PE) ausgedrückt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei der Vorbereitung des Arzneimittels für die Verabreichung ist darauf zu achten, dass das richtige Volumen an Fosphenytoin Desitin aus der Durchstechflasche entnommen wird. Die Beachtung dieser Details kann manche Medikationsfehler von Fosphenytoin Desitin verhindern.

##### Überwachung von Patienten

Eine kontinuierliche Überwachung des Elektrokardiogramms, des Blutdrucks und der Atemfunktion für die Dauer der Infusion ist unerlässlich. Der Patient sollte auch während des gesamten Zeitraums, in dem maximale Konzentrationen von Phenytoin in Plas- ma vorliegen, beobachtet werden. Dies ist etwa 30 Minuten nach dem Ende der Infusion von Fosphenytoin Desitin der Fall. Reani- mationsgeräte sollten zur Verfügung stehen.

##### Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Fosphenytoin Desitin sollte bei Patienten mit Hypotonie und schwerer Myokardinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Nach der Verabreichung von Phenytoin und Fosphenytoin wurden schwere kardiovaskuläre Reaktionen einschließlich atrialer und ventrikulärer Leitungsdepression, Kammerflimmern, Asystolie und Todesfällen berichtet. Eine Hypotonie kann auch nach intrave- nöser Verabreichung hoher Dosen und/oder hoher Infusionsgeschwindigkeiten von Fosphenytoin Desitin und sogar innerhalb der

empfohlenen Dosen und Geschwindigkeiten auftreten. Eine Verringerung der Verabreichungsgeschwindigkeit oder ein Absetzen der Dosierung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere kardiale Komplikationen wurden bei älteren Menschen, Kindern (insbesondere Säuglingen) oder schwer kranken Patienten nach Verabreichung von Fosphenytoin berichtet. Kardiale unerwünschte Ereignisse wurden auch bei Erwachsenen und Kindern ohne zugrunde liegende Herzerkrankung oder Komorbiditäten und bei empfohlenen Dosen und Infusionsgeschwindigkeiten berichtet. Daher ist bei der Verabreichung von intravenösen Aufsättigungsdosen von Fosphenytoin eine sorgfältige kardiale (sowie respiratorische) Überwachung erforderlich.

Bei Patienten mit akuter zerebrovaskulärer Erkrankung kann ein erhöhtes Risiko für Hypotonie bestehen; sie müssen besonders engmaschig überwacht werden.

#### **Absence-Anfälle**

Phenytoin ist bei Absence-Anfällen nicht wirksam. Liegen tonisch-klonische Anfälle gleichzeitig mit Absence-Anfällen vor, wird eine kombinierte medikamentöse Therapie empfohlen.

#### **Durch Entzug herbeigeführter Anfall/Status epilepticus**

Ein abruptes Absetzen von Antiepileptika kann die Anfallshäufigkeit erhöhen und zu einem Status epilepticus führen.

#### **Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten**

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt, und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Fosphenytoin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen überwacht werden, und es sollte eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuungspersonen) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

#### **Lokale Toxizität (einschließlich Purple-Glove-Syndrom)**

Ödeme, Verfärbungen und Schmerzen distal der Injektionsstelle (beschrieben als „Purple-Glove-Syndrom“) wurden ebenfalls nach peripherer intravenöser Fosphenytoin-Injektion berichtet. In einigen Fällen kann dies mit Extravasation verbunden sein. Das Syndrom entwickelt sich möglicherweise erst mehrere Tage nach der Injektion. Obwohl die Symptome ohne Behandlung abklingen können, sind Hautnekrosen und Gliederischämien aufgetreten, die chirurgische Eingriffe und in seltenen Fällen eine Amputation erforderlich machten.

#### **Hypersensitivitätssyndrom (HSS)/Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**

Hypersensitivitätssyndrom (HSS) oder Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei Patienten berichtet, die Antikonvulsiva, einschließlich Phenytoin und Fosphenytoin, einnahmen. Einige dieser Ereignisse waren lebensbedrohlich oder hatten einen tödlichen Ausgang.

HSS/DRESS tritt typischerweise, wenn auch nicht ausschließlich, zusammen mit Fieber, Hautausschlag und/oder Lymphadenopathie und unter Beteiligung weiterer Organsysteme auf und äußert sich beispielsweise in Hepatitis, Nephritis, hämatologischen Anomalien, Myokarditis, Myositis oder Pneumonitis. Erste Symptome können einer akuten Virusinfektion ähneln. Weitere häufige Manifestationen sind Arthralgien, Gelbsucht, Hepatomegalie, Leukozytose und Eosinophilie. Das Intervall zwischen der ersten Arzneimittelexposition und den Symptomen beträgt in der Regel 2–4 Behandlungswochen; bei einzelnen Personen, die Antikonvulsiva erhielten, wurde aber auch von einem Intervall von 3 oder mehr Monaten berichtet. Wenn solche Anzeichen und Symptome auftreten, sollte der Patient sofort untersucht werden. Wenn keine anderweitige Ätiologie für die Anzeichen und Symptome gefunden wird, sollte Fosphenytoin abgesetzt werden.

Patienten mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines HSS/DRESS sind Schwarze Patienten, Patienten mit diesem Syndrom in der Vorgeschichte (unter Phenytoin, Fosphenytoin oder anderen Antikonvulsiva), Patienten mit diesem Syndrom in der Familienanamnese sowie immunsupprimierte Patienten. Bei zuvor sensibilisierten Personen verläuft das Syndrom schwerwiegender.

#### **Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen**

Fosphenytoin kann schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) wie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und DRESS verursachen, die tödlich verlaufen können. Wenngleich schwerwiegende Hautreaktionen ohne Vorwarnung auftreten können, sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlag und Blasen, Fieber oder andere Anzeichen von Überempfindlichkeit, z. B. Juckreiz, achten und sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie Anzeichen oder Symptome feststellen. Der Arzt sollte dem Patienten raten, die Behandlung abzubrechen, wenn ein Hautausschlag auftritt. Handelt es sich um einen milderen Ausschlag (masernartig oder scharlachförmig), kann die Therapie nach vollständigem Abklingen des Ausschlags wieder aufgenommen werden. Wenn der Ausschlag nach Wiederaufnahme der Therapie erneut auftritt, ist eine weitere Verabreichung von Fosphenytoin oder Phenytoin kontraindiziert.

Die veröffentlichte Literatur deutet darauf hin, dass das Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, SJS und TEN, bei Schwarzen Patienten erhöht sein kann.

Studien an Patienten chinesischer Abstammung haben einen starken Zusammenhang zwischen dem Risiko der Entwicklung von SJS/TEN und dem Vorliegen von HLA-B\*1502, einer erblichen allelischen Variation des HLA-B-Gens, bei Patienten festgestellt, die Carbamazepin erhielten. Begrenzte Evidenz deutet darauf hin, dass HLA-B\*1502 bei Patienten asiatischer Abstammung, die mit SJS/TEN assoziierte Arzneimittel wie u.a. Phenytoin erhalten, einen Risikofaktor für die Entwicklung von SJS/TEN darstellen kann. Genomweite Fallkontroll-Assoziationsstudien bei taiwanesischen, japanischen, malaysischen und thailändischen Patienten zeigten ein erhöhtes Risiko für schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) bei Trägern der CYP2C9\*3-Variante mit verminderter Funktion.

Literaturberichte deuten darauf hin, dass die Kombination von Phenytoin, kranialer Bestrahlung und der allmählichen Reduktion von Kortikosteroiden mit der Entwicklung von Erythema multiforme und/oder Stevens-Johnson-Syndrom und/oder toxischer epidermaler Nekrolyse assoziiert sein kann.

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) spiegelt eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auf Arzneimittel wider, die durch Hautausschlag, Fieber, Lymphknotenvergrößerung und Beteiligung innerer Organe gekennzeichnet ist. Bei Patienten, die Phenytoin einnahmen, wurden Fälle von DRESS festgestellt.

#### **CYP2C9-Metabolismus**

Phenytoin wird durch das CYP450-CYP2C9-Enzym metabolisiert. Patienten, die Träger der CYP2C9\*2- oder CYP2C9\*3-Varianten mit verminderter Aktivität sind (intermediäre oder schlechte Metabolisierer von CYP2C9-Substraten), können durch erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen und anschließende Toxizität gefährdet sein. Bei Patienten, von denen bekannt ist, dass sie Träger der funktionsverminderten CYP2C9\*2- oder \*3-Allele sind, wird eine engmaschige Überwachung des klinischen Ansprechens empfohlen, und eine Überwachung der Phenytoin-Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

#### **Angioödem**

Angioödeme wurden von Patienten berichtet, die mit Phenytoin und Fosphenytoin behandelt wurden. Beim Auftreten von Symptomen eines Angioödems, wie z. B. Schwellungen im Gesicht, im Mundbereich oder der oberen Atemwege, muss Phenytoin sofort abgesetzt werden.

#### **Leberschädigung**

Die Leber ist der Hauptort der Biotransformation von Phenytoin.

Toxische Hepatitis ist oft mit dem Hypersensitivitätssyndrom (HSS/DRESS) assoziiert. Akute Hepatotoxizität, einschließlich akutem Leberversagen, Gelbsucht, Hepatomegalie und erhöhten Serumtransaminasewerten, wurde in der Regel innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung berichtet. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, ältere Patienten oder schwer kranke Patienten können frühe Anzeichen einer Toxizität entwickeln. Der klinische Verlauf der akuten Phenytoin-Hepatotoxizität reicht von einer sofortigen Genesung bis hin zu tödlichem Ausgang. Bei Patienten mit akuter Hepatotoxizität sollte Fosphenytoin sofort abgesetzt und nicht erneut verabreicht werden. Bei Schwarzen Patienten kann das Risiko von Hepatotoxizität und anderen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Phenytoin erhöht sein.

#### **Hämatopoetisches System**

In Verbindung mit der Verabreichung von Phenytoin wurden gelegentlich hämatopoetische Komplikationen berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Dazu gehörten Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose und Panzytopenie mit oder ohne Knochenmarksuppression (siehe Abschnitt 4.8).

Fosphenytoin Desitin muss bei Anzeichen einer akuten Hepatotoxizität sofort abgesetzt werden und darf nicht erneut verabreicht werden. Auch Leukozytose, Eosinophilie und Arthralgie können auftreten.

Wenngleich selten, kann bei Schwarzen Patienten, bei Patienten mit diesem Syndrom in der Familienanamnese oder in der Vergangenheit sowie bei immunsupprimierten Patienten die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht sein. Bei zuvor sensibilisierten Personen verläuft das Syndrom schwerwiegender. Wenn bei einem Patienten AHS diagnostiziert wird, muss Fosphenytoin oder Phenytoin abgesetzt werden, und es müssen geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

#### **Lymphadenose**

Lymphadenose (lokal oder generalisiert) einschließlich gutartiger Lymphknotenhyperplasie, Pseudolymphom, Lymphom und Morbus Hodgkin wurden mit der Verabreichung von Phenytoin in Verbindung gebracht, wenngleich keine Ursache-Wirkungs-Beziehung hergestellt wurde. Es ist daher wichtig, andere Arten von Lymphknotenpathologien auszuschließen, bevor die Therapie mit Fosphenytoin Desitin abgebrochen wird. Eine Lymphknotenbeteiligung kann mit oder ohne Symptome und Anzeichen auftreten, die dem oben beschriebenen HSS/DRESS ähneln. In allen Fällen von Lymphadenose sind langfristige Nachbeobachtungen angezeigt, und es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um eine Anfallskontrolle mit alternativen Antiepileptika zu erreichen.

#### **Akute Toxizität**

Verwirrheitszustände, die als „Delirium“, „Psychose“ oder „Enzephalopathie“ oder selten als irreversible zerebelläre Dysfunktion und/oder zerebelläre Atrophie beschrieben werden, können auftreten, wenn die Phenytoin-Plasmakonzentrationen für längere Zeit über dem optimalen therapeutischen Bereich liegen. Bei den ersten Anzeichen einer akuten Toxizität müssen die Phenytoin-Plasmakonzentrationen bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn die Phenytoin-Plasmakonzentrationen überaus hoch sind, sollte die Dosis von Fosphenytoin Desitin reduziert werden. Wenn die Symptome anhalten, sollte die Verabreichung von Fosphenytoin Desitin abgesetzt werden.

**Nieren- oder Lebererkrankung**

Bei Patienten mit Nieren- und/oder Lebererkrankungen oder bei Patienten mit Hypoalbuminämie ist Fosphenytoin Desitin mit Vorsicht anzuwenden.

Aufgrund eines erhöhten Anteils an ungebundenem Phenytoin bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen oder bei Patienten mit Hypoalbuminämie sollte die Interpretation der Gesamt-Phenytoin-Plasmakonzentrationen mit Vorsicht erfolgen, da sie möglicherweise nicht die pharmakologisch aktive ungebundene Konzentration widerspiegelt. Die Konzentration des ungebundenen Phenytoins kann bei Patienten mit Hyperbilirubinämie erhöht sein. Bei diesen Patienten ist die Konzentration des ungebundenen Phenytoins ein geeigneterer Messparameter (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, bei älteren Patienten oder bei schwer kranken Patienten können Dosierungsänderungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patienten können Frühsymptome einer Phenytoin-Toxizität oder eine Zunahme der Schwere unerwünschter Ereignisse aufgrund von Veränderungen der Fosphenytoin- und Phenytoin-Pharmakokinetik zeigen.

Die Phosphatbelastung durch Fosphenytoin Desitin beträgt 0,0037 mmol Phosphat/mg Fosphenytoin-Dinatrium. Bei der Verabreichung von Fosphenytoin Desitin an Patienten, die eine Phosphatrestriction benötigen, wie z. B. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, ist Vorsicht geboten.

**Empfindungsstörungen**

Insgesamt treten diese bei 13 % der Patienten nach Exposition mit Fosphenytoin Desitin auf. Vorübergehender Juckreiz, Brennen, Wärme oder Kribbeln in der Leiste während und kurz nach der intravenösen Infusion von Fosphenytoin Desitin können auftreten. Die Empfindungen entsprechen nicht den Anzeichen einer allergischen Reaktion und können durch eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit oder durch vorübergehendes Absetzen der Infusion vermieden oder minimiert werden.

**Diabetes**

Phenytoin kann bei Diabetes-Patienten den Blutzucker erhöhen.

**Alkoholkonsum**

Akuter Alkoholkonsum kann die Plasmakonzentration von Phenytoin erhöhen, während chronischer Alkoholkonsum die Plasmakonzentration von Phenytoin verringern kann.

**Gebärfähige Frauen**

Phenytoin kann den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen (siehe Abschnitt 4.6).

**Natriumgehalt**

Bei der Berechnung der Gesamtnatriummenge sollte jede Verdünnung des Arzneimittels mit Natriumchloridlösung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Fosphenytoin Desitin enthält 85 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 10 ml Lösung, entsprechend 4,25 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Fosphenytoin Desitin enthält 17 mg Natrium pro Durchstechflasche mit 2 ml Lösung, entsprechend 0,85 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Arzneimittelwechselwirkungen mit Wirkstoffen von denen bekannt ist, dass eine Interaktion mit Phenytoin möglich ist, können auch nach der Verabreichung von Fosphenytoin Desitin auftreten. Der Phenytoinmetabolismus ist sättigbar, und andere Wirkstoffe, die die gleichen Stoffwechselwege nutzen, können die Phenytoin-Plasmakonzentrationen verändern. Es gibt viele Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Phenytoin erhöhen oder verringern können. Ebenso kann Phenytoin aufgrund seines starken enzyminduzierenden Potenzials die Verstoffwechslung einer Reihe anderer Wirkstoffe beeinflussen. Die Bestimmung der Phenytoin-Plasmakonzentrationen ist besonders hilfreich, wenn mögliche Arzneimittelwechselwirkungen vermutet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es ist von keinem Wirkstoff bekannt, dass er die Umwandlung von Fosphenytoin zu Phenytoin beeinträchtigt.

Phenytoin wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden und ist anfällig für kompetitive Verdrängung. Wirkstoffe, die stark an Albumin gebunden sind, könnten auch die ungebundene Fosphenytoin-Fraktion erhöhen, mit dem Potenzial, die Umwandlungsrate von Fosphenytoin zu Phenytoin zu erhöhen. Phenytoin wird hauptsächlich in der Leber durch die Enzyme Cytochrom P450, CYP2C9 und CYP2C19 metabolisiert.

Die Hemmung des Phenytoinmetabolismus kann zu einem signifikanten Anstieg der Phenytoin-Plasmakonzentrationen führen und das Risiko von Phenytoin-Nebenwirkungen erhöhen. Phenytoin ist auch ein potenter Induktor von Leberenzymen, die Arzneimittel metabolisieren, und kann die Konzentrationen von Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, reduzieren.

Die folgenden Wirkstoffwechselwirkungen sind die am häufigsten auftretenden Arzneimittelwechselwirkungen mit Phenytoin:

**Wirkstoffe, die die Serum-Phenytoin-Konzentrationen erhöhen können, aufgelistet nach dem wahrscheinlichen Mechanismus:**

Wirkstoff <sup>a</sup>	Mechanismus
------------------------	-------------

Antineoplastische Wirkstoffe (Fluorouracil) Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Miconazol) Capecitabin Fluvastatin Gliibenclamid Sulfaphenazol	CYP2C9-Hemmung
Felbamat Oxcarbazepin Topiramate	CYP2C19-Hemmung
Azapropazon Fluvoxamin Nifedipin Sertralin Ticlopidin Tolbutamid Voriconazol	CYP2C9/2C19-Hemmung
Akuter Alkoholkonsum Amiodaron Amphotericin B Chloramphenicol Diltiazem (hohe Dosen) Disulfiram Fluoxetin H <sub>2</sub> -Antagonisten (Cimetidin) Halothan Isoniazid Methylphenidat Östrogene Omeprazol Phenothiazine Phenylbutazon Salicylate Natriumvalproat Succinimide (Ethosuximid) Sulfonamide (Sulfadiazin, Sulfamethizol, Sulfamethoxazol, Trimethoprim) Tacrolimus Trazodon Viloxazin	Unbekannter Mechanismus
<sup>a</sup> Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die jeweiligen Fachinformationen sind zu konsultieren.	

**Wirkstoffe, die die Phenytoin-Plasmakonzentrationen verringern können, aufgelistet nach dem wahrscheinlichen Mechanismus:**

Wirkstoff <sup>a</sup>	Mechanismus
Rifampicin	CYP2C9/2C19-Induktion
Antineoplastische Wirkstoffe (Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat) Chronischer Alkoholmissbrauch Diazoxid Folsäure Fosamprenavir Nelfinavir <sup>b</sup> Theophyllin Vigabatrin Ritonavir Johanniskraut	Unbekannt
<sup>a</sup> Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die jeweiligen Fachinformationen sind zu konsultieren.	
<sup>b</sup> Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir-Tabletten (1,25 mg zweimal täglich) mit Phenytoin-Kapseln (300 mg einmal täglich) veränderte die Plasmakonzentration von Nelfinavir nicht. Die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir reduzierte jedoch die AUC-Werte von Phenytoin (gesamt) und freiem Phenytoin um 29 % bzw. 28 %. Die Phenytoin-Plasmakonzentrationen sollten während der gleichzeitigen Behandlung mit Nelfinavir überwacht werden.	

**Wirkstoffe, die die Phenytoinkonzentrationen erhöhen oder verringern können, aufgelistet nach dem wahrscheinlichen Mechanismus:**

Wirkstoff <sup>a</sup>	Mechanismus
Antineoplastische Wirkstoffe Carbamazepin Chlordiazepoxid Ciprofloxacin Diazepam Phenobarbital Phenothiazine Natriumvalproat <sup>b</sup> Valproinsäure <sup>b</sup> Bestimmte Antazida	Unbekannt
<sup>a</sup> Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die jeweiligen Fachinformationen sind zu konsultieren.	
<sup>b</sup> Natriumvalproat und Valproinsäure sind ähnliche Arzneimittel. Für beide Arzneimittel wird der Begriff Valproat verwendet.	

**Wirkstoffe, deren Serumspiegel und/oder Wirkungen durch Phenytoin verändert werden können, aufgelistet nach dem wahrscheinlichen Mechanismus:**

Wirkstoff <sup>a</sup>	Mechanismus
Antineoplastische Wirkstoffe (z. B. Teniposid) Atorvastatin Carbamazepin Ciclosporin Disopyramid Efavirenz Erythromycin Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/Ritonavir Methadon Nelfinavir Neuromuskuläre Blocker (Pancuronium, Vecuronium) Nicardipine Nifedipin Nisoldipin Praziquantel Ritonavir Saquinavir Simvastatin Verapamil	CYP3A4-Induktion
Chlorpropamid Fluvastatin	CYP2C9/2C19-Induktion
Theophyllin	CYP1A2-Induktion
Albendazol Antibakterielle Wirkstoffe (Doxycyclin, Rifampicin, Tetracyclin) Antikoagulanzen (Warfarin, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) Thrombozytenaggregationshemmer (Ticagrelor) Antimykotika (Azole, Posaconazol, Voriconazol) Cisatracurium Kortikosteroide Herz-Kreislauf-Wirkstoffe (Digoxin, Nimodipin, Chinidin) Delavirdin Furosemid Glibenclamid Hormone (Östrogene, orale Kontrazeptiva) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) Lacosamid Lamotrigin Mexiletin Phenobarbital Psychopharmaka (Paroxetin, Clozapin, Quetiapin) Rocuronium Natriumvalproat <sup>b</sup> Valproinsäure <sup>b</sup> Vitamin D	Unbekannt

Tenofoviralafenamid	P-Glykoprotein-Induktion
Afatinib	
<sup>a</sup> Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die jeweiligen Fachinformationen sind zu konsultieren. <sup>b</sup> Natriumvalproat und Valproinsäure sind ähnliche Arzneimittel. Für beide Arzneimittel wird der Begriff Valproat verwendet.	

Auch wenn es sich nicht um eine echte pharmakokinetische Wechselwirkung handelt, können trizyklische Antidepressiva und Phenothiazine bei anfälligen Patienten Anfälle auslösen, und die Dosierung von Fosphenytoin Desitin muss möglicherweise angepasst werden.

#### Hyperammonämie bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat

Die gleichzeitige Verabreichung von Phenytoin und Valproat wurde mit einem erhöhten Risiko für eine Valproat-assoziierte Hyperammonämie in Verbindung gebracht. Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie überwacht werden.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Paroxetin oder Sertralin mit Phenytoin kann die Anfallsschwelle senken. Phenytoin kann den Serumglukosespiegel erhöhen. Daher kann eine Anpassung für Insulin oder orale Antidiabetika (Glibenclamid, Tolbutamid) erforderlich sein.

#### *Arzneimittelwechselwirkungen – Labortests*

Phenytoin kann die Serumkonzentrationen von T<sub>4</sub> verringern. Es kann auch zu niedrigen Ergebnissen bei Dexamethason- oder Metyrapon-Tests führen. Dies kann ein Artefakt sein. Phenytoin kann erhöhte Blutzucker- oder Serumkonzentrationen von alkalischer Phosphatase und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) verursachen. Phenytoin kann Blutkalzium- und Blutzuckerstoffwechsel-Tests beeinflussen.

Phenytoin hat das Potenzial, den Folatspiegel im Serum zu senken.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

#### *Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen*

Alle gebärfähigen Frauen, die eine antiepileptische Behandlung erhalten, und insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen, und Frauen, die schwanger sind, sollten, wenn möglich, ärztlichen Rat zu den potenziellen Risiken für den Fötus erhalten, die sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden. Die antiepileptische Behandlung sollte regelmäßig überprüft werden, insbesondere wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant. Bei schwangeren Frauen, die wegen Epilepsie behandelt werden, sollte ein plötzliches Absetzen der Behandlung mit Antiepileptika (AED) vermieden werden, da dies zu Durchbruchanfällen führen kann, die schwerwiegende Folgen für die Frau und das ungeborene Kind haben können. Grundsätzlich wird, wenn möglich, eine Monotherapie zur Behandlung von Epilepsie in der Schwangerschaft bevorzugt, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika je nach eingesetzten Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden sein könnte als eine Monotherapie.

#### *Risiko im Zusammenhang mit Phenytoin*

Phenytoin ist beim Menschen plazentagängig. Es wurde von ähnlichen Konzentrationen von Phenytoin in der Nabelschnur wie im mütterlichen Blut berichtet.

Eine pränatale Exposition gegenüber Phenytoin kann das Risiko für kongenitale Fehlbildungen und andere unerwünschte Entwicklungsergebnisse erhöhen. Beim Menschen ist eine Phenytoin-Exposition während der Schwangerschaft mit einer 2- bis 3-fach höheren Häufigkeit von schweren Fehlbildungen verbunden als in der Allgemeinbevölkerung, bei der die Häufigkeit bei 2–3 % liegt. Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzfehler, kraniofaziale Fehlbildungen, Hyperplasie der Finger und Fingernägel und Wachstumsanomalien (einschließlich Mikrozephalie und pränatale Wachstumsstörungen) wurden bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft Phenytoin anwendeten. Fetale Toxizität, Entwicklungstoxizität und Teratogenität wurden bei Nachkommen von Ratten beobachtet, die Fosphenytoin allein oder mit anderen Antiepileptika während der Trächtigkeit erhielten, ähnlich wie für Phenytoin berichtet (siehe Abschnitt 5.3). Neurologische Entwicklungsstörungen wurden bei Kindern von Frauen mit Epilepsie gemeldet, die während der Schwangerschaft nur Phenytoin oder Phenytoin in Kombination mit anderen Antiepileptika anwendeten. Studien zum Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit Exposition gegenüber Phenytoin während der Schwangerschaft erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Ein entsprechendes Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Es wurden mehrere Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Neuroblastom, bei Kindern berichtet, deren Mütter während der Schwangerschaft Phenytoin erhielten. Die Bedeutung von Antiepileptika und anderen Faktoren wurde jedoch nicht ermittelt.

Fosphenytoin Desitin sollte nicht bei gebärfähigen Frauen, Frauen, die eine Schwangerschaft planen, und in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es besteht ein klinischer Bedarf. Wenn möglich, sollte die Frau auf die Risiken der Einnahme von Fosphenytoin während der Schwangerschaft aufmerksam gemacht werden.

Eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit kann während der Schwangerschaft aufgrund einer veränderten Pharmakokinetik von Phenytoin auftreten. Die regelmäßige Messung der Phenytoin-Plasmakonzentrationen kann bei der Behandlung schwangerer Frauen als Orientierung für eine angemessene Dosisanpassung nützlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Eine postpartale Wiederherstellung der ursprünglichen Dosierung wird jedoch wahrscheinlich angezeigt sein.

### **Anwendung bei gebärfähigen Frauen**

Fosphenytoin Desitin sollte nicht bei gebärfähigen Frauen angewendet werden, es sei denn, andere Antiepileptika sind unwirksam oder werden nicht vertragen. Die Frau soll, wenn möglich, auf das Risiko einer möglichen Schädigung des Fötus und die Wichtigkeit einer Schwangerschaftsplanung aufmerksam gemacht werden. Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei gebärfähigen Frauen sollten vor Beginn der Behandlung mit Fosphenytoin Desitin Schwangerschaftstests in Betracht gezogen werden.

Fosphenytoin Desitin kann zu einem Versagen hormoneller Kontrazeptiva führen, daher sollten gebärfähige Frauen über die Anwendung anderer wirksamer Verhütungsmethoden beraten werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **Frauen mit Kinderwunsch und Schwangere**

Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, wenn möglich vor der Empfängnis auf eine geeignete alternative Behandlung umzusteigen. Fosphenytoin Desitin sollte nicht vor einer erneuten Beurteilung der Behandlung abgesetzt werden. Wenn möglich, sollten die Patientinnen über die mögliche Schädigung des Fötus informiert werden. Wenn auf der Grundlage einer sorgfältigen Bewertung der Risiken und des Nutzens die Behandlung mit Fosphenytoin Desitin während der Schwangerschaft fortgesetzt wird, wird empfohlen, die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden und eine spezialisierte pränatale Überwachung einzurichten, die auf das mögliche Auftreten der beschriebenen Fehlbildungen ausgerichtet ist.

### **Neugeborene**

Bei Neugeborenen von Müttern mit Epilepsie, die Phenytoin erhielten, wurde über ein hämorrhagisches Syndrom berichtet. Es hat sich gezeigt, dass Vitamin K diesen Defekt verhindert oder korrigiert, und es wurde empfohlen, dieses der Mutter während des letzten Schwangerschaftsmonats und dem Neugeborenen nach der Geburt zu verabreichen.

### **Postnatale Überwachung/Kinder**

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft sollten Kinder auf neurologische Entwicklungsstörungen engmaschig überwacht werden, um bei Bedarf so schnell wie möglich eine spezialisierte Behandlung zu gewährleisten.

### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Fosphenytoin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Nach oraler Verabreichung von Phenytoin scheint Phenytoin in geringen Konzentrationen in die Muttermilch überzugehen. Daher sollte Fosphenytoin während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

### **Fertilität**

In tierexperimentellen Studien hatte Fosphenytoin keinen Einfluss auf die Fertilität bei männlichen Ratten, verringerte jedoch die Fertilität bei weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Das Arzneimittel kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen, da die Behandlung mit Fosphenytoin Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem wie Schwindel und Schläfrigkeit verursachen kann (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien bei Erwachsenen berichtet, die Fosphenytoin Desitin erhielten. Die Liste enthält auch Nebenwirkungen, die spontan sowohl nach der akuten als auch nach der chronischen Anwendung von Phenytoin berichtet wurden.

Die wichtigeren Nebenwirkungen, die durch die intravenöse Anwendung von Fosphenytoin oder Phenytoin verursacht werden, sind kardiovaskulärer Kollaps und/oder Depression des zentralen Nervensystems. Hypotonie kann auftreten, wenn eines der Arzneimittel schnell intravenös verabreicht wird.

Die Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Fosphenytoin in klinischen Studien am häufigsten beobachtet wurden, waren Nystagmus, Schwindel, Pruritus, Parästhesien, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Ataxie. Mit zwei Ausnahmen sind diese Reaktionen im Allgemeinen mit der Verabreichung von intravenösem Phenytoin verbunden. Parästhesien und Pruritus traten jedoch nach der Verabreichung von Fosphenytoin viel häufiger auf und traten bei intravenöser Fosphenytoin-Verabreichung häufiger auf als bei intramuskulärer Fosphenytoin-Verabreichung. Diese Reaktionen waren dosis- und geschwindigkeitsabhängig.

In der folgenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen, die häufiger als unter Placebo und bei mehr als einem Patienten auftraten, nach Klasse und Häufigkeit (sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Weitere Reaktionen, die aus Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden, sind mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ aufgeführt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Leukopenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie mit oder ohne Knochenmarksuppression, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Lymphadenopathie. Einige dieser Fälle verliefen tödlich.
Erkrankungen des Immunsystems	

Nicht bekannt	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion, Hypersensitivitätssyndrom, Periarteriitis nodosa, Immunglobulinanomalien, Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	
Nicht bekannt	Hyperglykämie, Appetitstörung
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	
Häufig	Euphorische Stimmung
Gelegentlich	Nervosität, Verwirrheitszustand, abnormes Denken
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
Sehr häufig	Nystagmus, Schwindel
Häufig	Parästhesien, Ataxie, Somnolenz, Kopfschmerzen, Tremor, abnormale Koordination, Dysgeusie, Stupor, Dysarthrie
Gelegentlich	Hypästhesie, erhöhte Reflexe, Hyporeflexie
Nicht bekannt	Extrapyramidales Syndrom, Dyskinesie einschließlich Chorea, Dystonie und Asterixis ähnlich wie bei Phenothiazinen oder anderen Neuroleptika, Schläfrigkeit, motorisches Zucken, Insomnie, tonische Anfälle. Bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit Phenytoin erhielten, wurde eine überwiegend sensorische periphere Polyneuropathie beobachtet. Die Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem ZNS und sensorischen Störungen waren bei höheren Dosen und Geschwindigkeiten größer.
<u>Augenerkrankungen</u>	
Häufig	Verschwommenes Sehen, Sehschwäche
Gelegentlich	Diplopie
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>	
Häufig	Tinnitus, Schwindel
Gelegentlich	Hypoakusis
<u>Herzerkrankungen</u>	
Gelegentlich	Herzstillstand
Nicht bekannt	Schwere kardiotoxische Reaktionen mit atrialer und ventrikulärer Leitungsdepression (einschließlich Bradykardie und Herzblock aller Grade), Kammerflimmern und kardiovaskulärem Kollaps (siehe Abschnitt 4.4).
<u>Gefäßerkrankungen</u>	
Häufig	Vasodilatation, Hypotonie
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>	
Nicht bekannt	Pneumonitis, Veränderungen der Atemfunktion einschließlich Atemstillstand. Einige dieser Ereignisse verliefen tödlich (siehe Abschnitt 4.2).
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
Häufig	Übelkeit, trockener Mund, Erbrechen
Gelegentlich	Hypästhesie der Zunge
Nicht bekannt	Gingivahyperplasie, Obstipation
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	
Nicht bekannt	toxische Hepatitis, hepatozelluläre Schädigung
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	
Sehr häufig	Pruritus
Häufig	Ekchymose
Gelegentlich	Hautausschlag. Andere schwerwiegendere und seltenere Formen waren bullöse, exfoliative oder purpurartige Dermatitis, Lupus erythematodes, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt	Hirsutismus, Hypertrichose, Vergrößerung der Gesichtszüge, Vergrößerung der Lippen, Peyronie-Krankheit, Dupuytren-Kontraktur, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4) und Urtikaria.
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>	
Gelegentlich	Muskelschwäche, Muskelzuckungen, Muskelkrämpfe
Nicht bekannt	Systemischer Lupus erythematodes, Polyarthritis, Purple-Glove-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
Nicht bekannt	Interstitielle Nephritis
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	
Häufig	Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Asthenie, Schüttelfrost
Nicht bekannt	Wärmegefühl oder Kribbeln in der Leistengegend

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Phenytoin über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Phenytoin den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

### Kinder und Jugendliche

Die Gesamtinzidenz und die Arten von Nebenwirkungen in kontrollierten klinischen Studien mit intravenöser Gabe von Fosphenytoin bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie oder neurochirurgischen Patienten waren bei Kindern und bei Erwachsenen, die mit Fosphenytoin behandelt wurden, ähnlich.

In einer offenen Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (982-028) von Fosphenytoin bei Kindern und Jugendlichen (Neugeborene bis zum Alter von 16 Jahren) traten bei 96 mit intravenösem Fosphenytoin behandelten Patienten die folgenden Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % auf: Erbrechen (20,8 %), Nystagmus (17,7 %), Ataxie (10,4 %), Fieber (8,3 %), Nervosität (7,3 %), Pruritus (6,3 %), Somnolenz (6,3 %), Hypotonie (5,2 %) und Hautausschlag (5,2 %).

Bei Patienten, die mit Fosphenytoin Desitin behandelt wurden, wurden keine Trends für Laborveränderungen beobachtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Tachykardie, Bradykardie, Asystolie, Herzstillstand, Hypotonie, Synkope, Hypokalzämie, metabolische Azidose und Tod wurden in Fällen einer Überdosierung mit Fosphenytoin Desitin berichtet.

Die Anfangssymptome der Fosphenytoin-Toxizität sind die gleichen wie die, die mit der Phenytoin-Toxizität assoziiert werden. Dies sind Nystagmus, Ataxie und Dysarthrie. Unter Phenytoin wurde über irreversible zerebelläre Dysfunktion und Atrophie berichtet. Andere Anzeichen sind Tremor, Hyperreflexie, Lethargie, verwaschene Sprache, Übelkeit, Erbrechen, Koma und Hypotonie. Es besteht die Gefahr einer potenziell tödlichen Atem- oder Kreislaufdepression. Zwischen den Personen, bei denen Toxizität auftritt, gibt es deutliche Unterschiede bei den Phenytoin-Plasmakonzentrationen. Blickrichtungsnystagmus tritt normalerweise bei 20 mg/l auf, Ataxie bei 30 mg/l, und Dysarthrie und Lethargie treten auf, wenn die Plasmakonzentration über 40 mg/l liegt. Es wurden jedoch auch Phenytoinkonzentrationen von bis zu 50 mg/l ohne Hinweis auf Toxizität berichtet, und es wurde auch das 25-Fache der therapeutischen Phenytoin-Dosis eingenommen, was zu Phenytoin-Plasmakonzentrationen von über 100 mg/l führte, mit vollständiger Genesung.

Die Behandlung ist unspezifisch, da kein Gegenmittel gegen eine Überdosierung von Fosphenytoin oder Phenytoin bekannt ist. Atmung und Kreislauf sind engmaschig zu überwachen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Eine Hämodialyse kann in Betracht gezogen werden, da Phenytoin nicht vollständig an Plasmaproteine gebunden ist. Eine Blutaustauschtransfusion wurde bei der Behandlung schwerer Intoxikationen bei Kindern eingesetzt. Bei akuter Überdosierung sollte die Möglichkeit der Anwendung anderer zentral-dämpfender Substanzen, einschließlich Alkohol, berücksichtigt werden.

Formiat und Phosphat sind Metaboliten von Fosphenytoin und können daher zu Anzeichen von Toxizität nach einer Überdosierung beitragen. Anzeichen einer Formiattoxizität ähneln denen einer Methanoltoxizität und sind mit einer schweren metabolischen Azidose verbunden. Große Mengen Phosphat, die schnell abgegeben werden, könnten möglicherweise eine Hypokalzämie mit Parästhesien, Muskelkrämpfen und Krampfanfällen verursachen. Der Gehalt an ionisiertem freiem Kalzium kann gemessen und, wenn er niedrig ist, als Orientierung für die Behandlung verwendet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika; Hydantoin-Derivate

ATC-Code: N03AB05

Fosphenytoin ist ein Prodrug von Phenytoin und dementsprechend sind seine antikonvulsiven Wirkungen auf Phenytoin zurückzuführen.

Zu den pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen von Fosphenytoin-Dinatrium gehören die von Phenytoin.

Die zellulären Mechanismen von Phenytoin, von denen angenommen wird, dass sie für seine krampflösenden Wirkungen verantwortlich sind, umfassen die Modulation von spannungsabhängigen Natriumkanälen von Neuronen, die Hemmung des Kalziumflusses über neuronale Membranen, die Modulation von spannungsabhängigen Kalziumkanälen von Neuronen und die Steigerung der Natrium-Kalium-ATPase-Aktivität von Neuronen und Gliazellen. Die Modulation von Natriumkanälen kann ein primärer krampflösender Mechanismus sein, da diese Eigenschaft neben Phenytoin auch mit mehreren anderen Antikonvulsiva geteilt wird.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fosphenytoin ist ein Prodrug von Phenytoin. 1 mol Fosphenytoin wird schnell in 1 mol Phenytoin umgewandelt.

#### Pharmakokinetik von Fosphenytoin

##### *Resorption/Bioverfügbarkeit:*

Wenn Fosphenytoin Desitin als intravenöse Infusion verabreicht wird, werden am Ende der Infusion maximale Plasmakonzentrationen von Fosphenytoin erreicht. Fosphenytoin ist nach intramuskulärer Verabreichung von Fosphenytoin Desitin vollstän-

dig bioverfügbar. Spitzenkonzentrationen treten etwa 30 Minuten nach der Dosisgabe auf. Die Plasmakonzentrationen von Fosphenytoin nach der intramuskulären Verabreichung sind niedriger, aber aufgrund der Zeit, die für die Resorption von Fosphenytoin aus der Injektionsstelle erforderlich ist, anhaltender als nach der intravenösen Verabreichung.

#### Verteilung

Fosphenytoin wird weitgehend (95 % bis 99 %) an menschliche Plasmaproteine, vor allem Albumin, gebunden. Die Bindung an Plasmaproteine ist sättigbar mit dem Ergebnis, dass die ungebundene Fraktion mit zunehmender Fosphenytoin-Gesamtkonzentration zunimmt. Fosphenytoin verdrängt Phenytoin von Proteinbindungsstellen. Das Verteilungsvolumen von Fosphenytoin nimmt mit zunehmender Dosis und Geschwindigkeit zu und reicht von 4,3 bis 10,8 l.

#### Metabolismus und Ausscheidung:

Die Hydrolyse von Fosphenytoin zu Phenytoin ergibt 2 Metaboliten, Phosphat und Formaldehyd. Formaldehyd wird anschließend in Formiat umgewandelt, das wiederum über einen folatabhängigen Mechanismus metabolisiert wird. Phosphat und Formaldehyd (Formiat) haben potenziell wichtige biologische Wirkungen. Diese Wirkungen treten typischerweise bei Konzentrationen auf, die deutlich über denen liegen, die bei Verabreichung von Fosphenytoin Desitin mit den empfohlenen Anwendungsbedingungen erzielt werden.

Die Umwandlungshalbwertszeit von Fosphenytoin zu Phenytoin beträgt ca. 15 Minuten. Der Mechanismus der Fosphenytoin-Umwandlung wurde nicht bestimmt, aber Phosphatasen spielen wahrscheinlich eine große Rolle. Jedes mmol Fosphenytoin wird zu 1 mmol Phenytoin, Phosphat und Formiat metabolisiert.

Fosphenytoin wird nicht über den Urin ausgeschieden.

#### Pharmakokinetik von Phenytoin (nach Verabreichung von Fosphenytoin-Dinatrium)

Die Pharmakokinetik von Phenytoin nach intravenöser Verabreichung von Fosphenytoin Desitin ist komplex. Bei Verwendung in einer Notfallsituation (z. B. Status epilepticus) könnten Unterschiede in der Verabreichungsgeschwindigkeit von Phenytoin für die klinische Wirksamkeit entscheidend sein.

Studien haben empirisch eine Infusionsgeschwindigkeit für Fosphenytoin Desitin bestimmt, die eine Geschwindigkeit und ein Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit von Phenytoin ähnlich der bei einer Phenytoin-Dinatrium-Infusion von 50 mg/min ergibt.

Die folgende Tabelle zeigt die pharmakokinetischen Parameter von Fosphenytoin und Phenytoin nach intravenöser und intramuskulärer Verabreichung von Fosphenytoin Desitin.

#### Mittlere pharmakokinetische Parameterwerte nach Verabreichungsweg

Verabreichungsweg	Dosis (mg PE)	Dosis (mg PE/kg)	Infusionsgeschwindigkeit (mg PE/min)	Fosphenytoin			Gesamt-Phenytoin		Freies Phenytoin	
				C <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (min)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>max</sub> (h)
Intramuskulär	855	12,4	-	18,5	0,61	41,2	14,3	3,23	2,02	4,16
Intravenös	1.200	15,6	100	139	0,19	18,9	26,9	1,18	2,78	0,52
Intravenös	1.200	15,6	150	156	0,13	20,5	28,2	0,98	3,18	0,58

Dosis = Fosphenytoin-Dosis (Phenytoin-Natrium-Äquivalente [mg PE] oder Phenytoin-Natrium-Äquivalente/kg [mg PE/kg]).

Infusionsgeschwindigkeit = Fosphenytoin-Infusionsgeschwindigkeit (mg Phenytoin-Natrium-Äquivalente/min [mg PE/min]).

C<sub>max</sub> = maximale Plasmakonzentration (µg/ml).

T<sub>max</sub> = Zeit von C<sub>max</sub> (h).

t<sub>1/2</sub> = terminale Halbwertszeit (min).

#### Resorption/Bioverfügbarkeit

Fosphenytoin-Dinatrium wird nach intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung von Fosphenytoin Desitin schnell und vollständig in Phenytoin umgewandelt. Daher ist die Bioverfügbarkeit von Phenytoin nach Verabreichung von Fosphenytoin Desitin die gleiche wie nach parenteraler Verabreichung von Phenytoin.

#### Verteilung

Phenytoin ist stark an Plasmaproteine, vor allem Albumin, gebunden, wenn auch in geringerem Maße als Fosphenytoin. In Abwesenheit von Fosphenytoin sind etwa 12 % des gesamten Plasma-Phenytoins über den klinisch relevanten Konzentrationsbereich ungebunden. Fosphenytoin verdrängt jedoch Phenytoin von Plasmaproteinbindungsstellen. Dies erhöht den Anteil an ungebundenem Phenytoin (bis zu 30 % ungebunden) während des Zeitraums, der für die Umwandlung von Fosphenytoin in Phenytoin benötigt wird (etwa 0,5 bis 1 Stunde nach der Infusion).

Das Verteilungsvolumen für Phenytoin liegt zwischen 24,9 und 36,8 l.

#### Metabolismus und Ausscheidung

Phenytoin, das aus der Verabreichung von Fosphenytoin Desitin stammt, wird weitgehend in der Leber metabolisiert und hauptsächlich als 5-(p-Hydroxyphenyl)-5-Phenylhydantoin und sein Glucuronid im Urin ausgeschieden; eine geringe Menge an unverändertem Phenytoin (1–5 % der Fosphenytoin-Desitin-Dosis) wird im Urin wiedergefunden. Der hepatische Stoffwechsel von Phenytoin ist sättigbar. Nach Verabreichung einzelner intravenöser Fosphenytoin-Desitin-Dosen von 400–1.200 mg PE variiert die AUC

des Gesamt- und ungebundenen Phenytoins unproportional zur Dosis. Nach Verabreichung von Fosphenytoin Desitin in diesen Dosen liegen die mittleren Gesamt-Phenytoin-Halbwertszeiten bei 12,0 bis 28,9 Stunden. Dies steht im Einklang mit den Halbwertszeiten ähnlicher Dosen von parenteralem Phenytoin und ist bei höheren Plasmakonzentrationen von Phenytoin tendenziell länger.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen*

Die Umwandlung von Fosphenytoin in Phenytoin ist bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen aufgrund der verminderten Plasmaproteinbindung infolge einer Hypoalbuminämie, die bei diesen Krankheiten auftritt, schneller als bei anderen Patienten. Das Ausmaß der Umwandlung zu Phenytoin wird nicht beeinflusst. Der Anteil an ungebundenem Phenytoin ist bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen oder bei Patienten mit Hypoalbuminämie erhöht. Die Konzentration von ungebundenem Phenytoin kann bei Patienten mit Hyperbilirubinämie erhöht sein. Der Phenytoinmetabolismus kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen reduziert sein, was zu erhöhten Phenytoin-Plasmakonzentrationen führt (siehe Abschnitt 4.2).

##### *Ältere Patienten*

Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Fosphenytoin. Die Phenytoin-Clearance nimmt mit zunehmendem Alter tendenziell ab (20 % weniger bei Patienten über 70 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von 20–30 Jahren) (siehe Abschnitt 4.2).

##### *Geschlecht*

Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Fosphenytoin oder Phenytoin.

##### *Kinder und Jugendliche*

Begrenzte Studien bei Kindern (5 bis 10 Jahre), die Fosphenytoin Desitin erhielten, haben ähnliche Konzentrations-Zeit-Profile von Fosphenytoin und Phenytoin gezeigt wie bei erwachsenen Patienten, die vergleichbare Dosen in mg PE/kg erhielten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die systemische Toxizität von Fosphenytoin ist qualitativ und quantitativ vergleichbar mit der von Phenytoin bei vergleichbaren Dosen.

Karzinogenitätsstudien mit Fosphenytoin sind nicht verfügbar. Da Fosphenytoin ein Prodrug von Phenytoin ist, können die Karzinogenitätsergebnisse mit Phenytoin extrapoliert werden. Karzinogenitätsstudien an Mäusen haben eine erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei Phenytoin-Plasmakonzentrationen nahe dem therapeutischen Bereich gezeigt. Ähnliche Studien an Ratten haben eine inkonsistente Zunahme von hepatozellulären Tumoren gezeigt. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Studien zur genetischen Toxizität zeigten, dass Fosphenytoin in Bakterien oder Säugetierzellen *in vitro* nicht mutagen war. Es ist *in vitro* klastogen, aber nicht *in vivo*.

Fetale Toxizität, Entwicklungstoxizität und Teratogenität traten bei Nachkommen von Ratten auf, denen Fosphenytoin vor und während der Paarung, Trächtigkeit und Laktation verabreicht wurde. Bei Nachkommen von trächtigen Kaninchen, denen Fosphenytoin verabreicht wurde, wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet; bei Nachkommen von trächtigen Kaninchen, denen Phenytoin verabreicht wurde, wurden Fehlbildungen berichtet. Zu den perinatalen/postnatalen Wirkungen bei Ratten gehören ein vermindertes Wachstum der Nachkommen und eine Verhaltenstoxizität. Fosphenytoin hatte auf die Fertilität männlicher Ratten keinen Einfluss. Bei weiblichen Tieren wurden veränderte Östrozyklen, eine verlängerte Schwangerschaft und eine verzögerte Paarung beobachtet.

Lokale Reizungen nach intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung oder versehentlicher perivenöser Verabreichung waren bei Fosphenytoin weniger schwerwiegend als bei Phenytoin und waren im Allgemeinen mit denen vergleichbar, die bei Vehikelinjektionen beobachtet wurden. Das Potenzial von Fosphenytoin, intraarterielle Reizungen zu induzieren, wurde nicht bewertet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Trometamol  
Salzsäure 36% (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Nach Verdünnung:

Die rekonstituierte Lösung muss sofort verwendet werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

7-ml- und 10-ml-Durchstechflaschen aus unbehandeltem Typ-I-Klarglas mit 2 ml bzw. 10 ml Lösung mit einem Fluorotec-beschichteten Stopfen und einem Aluminiumverschluss mit Flip-off-Schutzkappe.

Packungsgrößen:

5 Durchstechflaschen × 2 ml Lösung, 10 Durchstechflaschen × 2 ml Lösung, 25 Durchstechflaschen × 2 ml Lösung, Bündelpackungen mit 50 Durchstechflaschen (10 Schachteln mit 5 Durchstechflaschen × 2 ml Lösung)

5 Durchstechflaschen × 10 ml Lösung, 10 Durchstechflaschen × 10 ml Lösung, Bündelpackungen mit 25 Durchstechflaschen (5 Schachteln mit 5 Durchstechflaschen × 10 ml Lösung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gebrauchsanweisung

*Vorbereitung der Infusionslösung*

Fosphenytoin Desitin muss vor der Infusion mit Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) oder Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) auf eine Konzentration von 1,5 bis 25 mg PE/ml verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach Verdünnung ist Fosphenytoin Desitin sofort anzuwenden.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell geprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden, die praktisch frei von Partikeln sind. Lösungen, die Partikel, Sedimente oder Verfärbungen enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nach Anbruch ist nicht verwendetes Arzneimittel zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
22335 Hamburg  
Deutschland  
Telefon: (040) 5 91 01-525  
Telefax: (040) 5 91 01-377

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7013481.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.10.2025

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Mat.-Nr.: 228011-00