Diphantoine

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diphantoïne 100 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fenytoïne natrium 100 mg
Hulpstof met bekend effect: per tablet: sodium < 23 mg, wheat starch 159,6 mg.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met een diameter van 10 mm en een kruis aan een zijde. Voor oraal gebruik.
De tablet kan worden verdeeld in 4 gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Tweedelijnsmonotherapie of adjuvante behandeling van gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (grand mal) en partiële aanvallen.
2. Preventie en behandeling van vroege aanvallen die optreden tijdens of na neurochirurgie en/of ernstig hoofdletsel.
Diphantoïne mag nooit worden gebruikt om absences te behandelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering dient individueel te worden ingesteld, aangezien er met dezelfde dosering grote verschillen in de fenytoïnespiegels van patiënten kunnen bestaan. Fenytoïne moet in het begin worden toegediend in lage doses met geleidelijke verhogingen totdat de aanvallen onder controle zijn gebracht of totdat er toxische effecten optreden. Voor optimale aanpassingen van de dosering worden bepalingen van de serumspiegels ten zeerste aanbevolen. De klinisch effectieve spiegel is meestal 10-20 µg/ml, hoewel sommige gevallen van tonisch-clonische aanvallen ook met lagere serumwaarden van fenytoïne onder controle kunnen worden gebracht. Er kan een periode van 7 tot 10 dagen nodig zijn om een evenwichtstoestand van de serumspiegels te bereiken. Veranderingen in de dosering mogen niet worden uitgevoerd met intervallen die korter zijn dan zeven tot tien dagen. De onderhoudsbehandeling dient de laagste dosis anticonvulsivum te zijn waarbij de aanvallen onder controle zijn.
Fenytoïne natrium tabletten bevatten fenytoïne natrium. Hoewel 100 mg fenytoïne natrium overeenkomt met 92 mg fenytoïne qua moleculair gewicht, zijn de moleculaire equivalenten van verschillende merken niet noodzakelijk biologisch equivalent. Daarom dienen artsen voorzichtig te zijn in situaties waarin de toedieningsvorm gewijzigd moet worden, en wordt aangeraden om de serumspiegel te controleren (zie rubriek 4.4).
Volwassenen: 2 tot 6 mg/kg per dag.
De standaarddosis is 300 mg per dag. De maximale dagelijkse dosis voor volwassenen bedraagt 500 tot 600 mg per dag. In de meeste gevallen treden er vanaf 600 mg per dag bijwerkingen op vanwege de toxiciteit van het product.
Pediatrische patiënten:

- pasgeborenen: 2,5 tot 5 mg/kg in 2 gelijk verdeelde doses per dag, aangepast indien nodig, met een maximum van 7,5 mg/kg per dag
- kinderen van 1 maand tot 12 jaar: 2,5 tot 5 mg/kg in 2 gelijk verdeelde doses per dag, aangepast indien nodig, met een maximum van 7,5 mg/kg per dag of 300 mg per dag
- kinderen van 12 jaar en ouder: zoals voor volwassenen (zie hierboven)

Het is mogelijk dat tabletten geen geschikte farmaceutische vorm zijn voor kinderen jonger dan 6 jaar.
Ouderen: 3 mg/kg als startdosis vanwege het afgenomen vermogen om geneesmiddelen te metaboliseren (zie rubriek 5.2). Daaropvolgende dosisaanpassingen op basis van de serumspiegels en de klinische respons. Bij de interpretatie van de geneesmiddelconcentraties dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van een stijging in de ongebonden fractie van fenytoïne (zie rubriek 4.4).
Genetisch polymorfisme en de farmacokinetiek van fenytoïne: CYP2C9 en CYP2C19 vertonen genetisch polymorfisme. CYP2C9*2 en CYP2C9*3 zijn de twee vaakst voorkomende allelische varianten die leiden tot een afname van het fenytoïnemetabolisme. Start met 75% en 50% van de standaarddosis voor respectievelijk matige (CYP2C9 *1/*2, *1/*3) en slechte metaboliseerders (CYP2C9 *2/*2, *2/*3, *3/*3). Pas de dosis vervolgens aan op basis van de serumspiegels en de klinische respons (zie rubriek 5.2).
Obese patiënten: het distributievolume van fenytoïne stijgt met de mate van obesitas. Obese patiënten hebben hogere absolute oplaaddoses fenytoïne nodig om snel therapeutische serumspiegels te bereiken.
Er wordt aanbevolen om de tabletten met een half glas water in te nemen. Het tijdstip en de manier van inname van fenytoïne dient te worden gestandaardiseerd en is over het algemeen het meest gunstig 1 uur vóór de maaltijd. In geval van maagirritatie is het innemen van fenytoïne samen met voedsel ook een mogelijkheid.
Het aantal dagelijkse doses is bepaald op 2 of 3. Dit is in sterke mate afhankelijk van het metabolisme van iedere patiënt afzonderlijk en van de duur van de behandeling.
Over het algemeen dient de behandeling te worden gestart met toediening verdeeld over drie doses. Afhankelijk van de evolutie van de aanvallen of het verdere verloop van het eeg dat op verschillende tijdstippen van de dag wordt gemaakt, wordt het tijdstip van toediening van het geneesmiddel veranderd.
Er zijn verschillende manieren waarop het saturatiepunt bij de patiënt kan worden bereikt, afhankelijk van hoe dringend de behandeling is:
a) Intraveneus in een ziekenhuis. Raadpleeg de aanbevelingen voor de dosering en wijze van toediening zoals beschreven in de samenvatting van de productkenmerken van de IV geneesmiddelvormen van fenytoïne die in de handel zijn.
b) 1000 mg in één inname, oraal toegediend aan volwassenen (d.w.z. 10 tabletten), gevolgd door 300 mg per dag, regelmatig gespreid over drie innamen van 100 mg tijdens de dag.
Bij kinderen, 15 mg/kg/dag, ongeacht de leeftijd, als enkelvoudige dosis, daarna 5 mg/kg/dag.
De therapeutische serumspiegels worden bereikt na 4 tot 6 uur.
c) Drie innamen van 300 mg op basis van één inname om de 8 uur, gevolgd door 300 mg/dag in drie innamen, regelmatig gespreid over de hele dag.
Bij kinderen, 5 mg/kg om de 8 uur gedurende de eerste dag, daarna gevolgd door 5 mg/kg/dag, ongeacht de leeftijd.
De therapeutische serumspiegels worden bereikt na 24 tot 30 uur.
d) 300 mg/dag bij volwassenen, regelmatig verdeeld over drie innamen.
5 mg/kg/dag bij kinderen, alle leeftijden, regelmatig verdeeld over drie innamen.
De therapeutische serumspiegels worden bereikt na 5 tot 15 dagen.
Verhoging van de dosering moet indien nodig gebeuren in stappen van 25 mg per dag bij volwassenen en kinderen, ongeacht de leeftijd. De verhoging dient langzaam te worden ingevoerd, d.w.z. een stap van maximaal 100 mg per week om de 2 tot 4 weken vanaf het tijdstip dat de therapeutische serumspiegels in theorie worden bereikt. Deze dosisaanpassing moet gebaseerd worden op de klinische respons en er moet ook rekening gehouden worden met bijwerkingen die kunnen optreden (vooral nystagmus). De serumspiegels kunnen pas worden bepaald als de steady-state serumspiegels zouden moeten zijn bereikt. Dosisverhogingen van meer dan 300 mg per dag kunnen snel leiden tot aanzienlijk gestegen serumspiegels. Daarom moeten ze zeer langzaam gebeuren en met de nodige voorzichtigheid.
Afhankelijk van de gebruikte saturatiemethode (zie hierboven) wordt de eerste bepaling uitgevoerd:

- de volgende morgen in geval a), evenals in geval b), na 48 uur in geval c) en niet eerder dan na 15 tot 20 dagen in geval d). De dosisverhoging mag daarom pas worden doorgevoerd na deze respectieve wachtperiodes.

Stoppen met het geneesmiddel en veranderen van anti-epilepticum:
Bij stopzetting van het geneesmiddel moet de dagelijkse dosis geleidelijk worden afgebouwd over een periode van ten minste 14 dagen. Het is ook absoluut noodzakelijk om het nieuwe anti-epilepticum dat gaat worden gebruikt, geleidelijk op te bouwen over dezelfde periode.
Een verandering van anti-epilepticum, d.w.z. fenytoïne vervangen door een ander anti-epilepticum, kan worden uitgevoerd volgens het volgende algemene tijdschema:

- *Eerste week:* verlaag het anti-epilepticum met een derde van de bestaande dosering en voeg het nieuwe anti-epilepticum toe met een derde van de geplande dosis.
- *Tweede week:* verlaag het anti-epilepticum met de helft van de bestaande dosis en voeg het nieuwe anti-epilepticum toe met de helft van de geplande dosis.
- *Derde week:* stop volledig met het eerste anti-epilepticum en vervang het door de geplande dosis van het nieuwe anti-epilepticum.

De patiënt moet gedurende deze hele periode onder streng medisch toezicht staan, vooral in de derde week, wanneer de kans het grootst is dat de dosering van het nieuwe anti-epilepticum moet worden aangepast. Dit medisch toezicht is absoluut noodzakelijk om het optreden van aanvallen door te lage serumspiegels van het anti-epilepticum in kwestie te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

- Bloeddyscrasieën, sinusbradycardie, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, hartdecompensatie, syndroom van Adams-Stokes.

- Overgevoeligheid voor hydantoïnes of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Patiënten die een hypersensitiviteitssyndroom voor anticonvulsiva hebben doorgemaakt met andere aromatische anticonvulsiva of met werkzame stoffen die qua structuur vergelijkbaar zijn met fenytoïne (bijvoorbeeld barbituraten, succinimiden, oxazolidinedionen), omdat er kruisreactiviteit kan optreden.

- Acute intermitterende porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Fenytoïne kan absences en myoclonische aanvallen opwekken of verergeren.
- Net als met andere anti-epileptica kan bij sommige patiënten die fenytoïne gebruiken de frequentie van de aanvallen toenemen of kunnen er nieuwe soorten aanvallen ontstaan. Deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van een overdosis, een daling in de plasmaconcentraties van gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, progressie van de ziekte, of een paradoxaal effect.
- Fenytoïne wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever (zie rubriek 5.2) en het is mogelijk dat de dosering van fenytoïne moet worden verlaagd om toxiciteit te voorkomen bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Therapeutische controle van ongebonden fenytoïne kan klinisch aangewezen zijn, aangezien dosisaanpassingen gebaseerd dienen te worden op de bloedplasmaspiegels van vrij fenytoïne.
- Indien de eiwitbinding is afgenomen, zoals bij ouderen, bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis en andere aandoeningen die gepaard gaan met hypoalbuminemie of uremie (zie rubriek 5.2), zullen de totale serymfenytoïnespiegels overeenkomstig afnemen. De concentratie farmacologisch actief vrij fenytoïne blijft echter vaak min of meer onveranderd vanwege compensatiemechanismen. Daarom is het mogelijk dat therapeutische controle kan worden bereikt met lagere totale fenytoïnespiegels. Voor een wijziging in de eiwitbinding op zich is dus niet per se een verandering in de dosering nodig, maar therapeutische controle van ongebonden fenytoïne kan klinisch aangewezen zijn.
- Aan het begin van de behandeling dienen de leverfunctiewaarden regelmatig te worden gecontroleerd.
- Indien de ASAT- en ALAT-waarden verhoogd zijn, moet er door middel van aanvullende onderzoeken worden gecontroleerd op leverschade. Een verhoging in gamma-glutamyltransferase wordt vaak aangetroffen en heeft geen klinische betekenis. Het is niet mogelijk om te zeggen op welk punt de toediening van fenytoïne dient te worden gestaakt of onderbroken, na een verhoging in de resultaten van leverfunctietests. Over het algemeen wordt aangenomen dat de behandeling gestaakt dient te worden als de transaminasewaarden hoger zijn dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde. De stopzetting mag niet abrupt gebeuren en in plaats daarvan dient de dosering geleidelijk te worden afgebouwd over een periode van ongeveer een week, afhankelijk van de toegediende dosis. Na normalisatie van de transaminasewaarden kan de behandeling worden hervat met de minimale effectieve dosis. Indien de waarden onder deze omstandigheden weer stijgen tot drie keer de normale waarde, is definitief staken van de behandeling aangewezen.
- Voorzichtigheid is geboden bij acute virale hepatitis. Een dosering die lager is dan normaal maakt behandeling met fenytoïne in veel gevallen mogelijk.
- Periodieke controle op lymfadenopathie kan nuttig zijn om vroege afwijkingen van het immuunsysteem op te sporen.
- Het gebruik van alcoholische dranken is tijdens de behandeling met fenytoïne verboden, omdat de frequentie en de ernst van de aanvallen kunnen toenemen. Langdurig gebruik kan de plasmaspiegels van fenytoïne verlagen. Een verhoging van de plasmaspiegels is echter geconstateerd bij incidenteel normaal tot overmatig gebruik van alcohol (zie rubriek 4.5).
- Een slechte therapietrouw en/of het plots stoppen van de behandeling kunnen een status epilepticus uitlokken.
- De bloedtelling (inclusief de bloedplaatjes) en de differentiële telling moeten bepaald worden vóór en regelmatig tijdens de hele behandelingsduur. Hematopoëtische voorvallen, waaronder trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytose en pancytopenie met of zonder beenmergsuppressie, waaronder fatale gevallen, zijn gemeld.
- Het is raadzaam om de mondhygiëne en het uiterlijk van het tandvlees te controleren wegens mogelijke gingiva-hyperplasie.
- Fenytoïne kan het metabolisme van vitamine D versnellen en zo tijdens een langdurige behandeling osteomalacie of andere vitamine D-gerelateerde aandoeningen uitlokken. Vitamine D-supplementen zijn aangewezen.
- Fenytoïne kan de opname van foliumzuur verminderen en zo tijdens een langdurige behandeling megaloblastische anemie of andere aan foliumzuur gerelateerde aandoeningen uitlokken. Foliumzuursupplementen zijn aangewezen. Foliumzuur op zich kan ook het metabolisme van fenytoïne versnellen. Daarom is in dit geval een geschikte controle van fenytoïne aangewezen.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer fenytoïne aan een zwangere vrouw wordt toegediend, kan dit schadelijke effecten bij de foetus veroorzaken. Prenatale blootstelling aan fenytoïne kan de risico's op ernstige congenitale misvormingen en andere ongewenste effecten op de ontwikkeling verhogen (zie rubriek 4.6).
Diphantoïne dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen de risico's.
Bij een vrouw die zwanger kan worden dient te worden overwogen om vóór aanvang van de behandeling met fenytoïne een zwangerschapstest uit te voeren.
Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen volledig te worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus als zij fenytoïne innemen tijdens de zwangerschap.
Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen informatie te krijgen over de noodzaak om hun arts te raadplegen zodra zij zwanger willen worden, om te bespreken of ze moeten overstappen op andere behandelingen voordat ze zwanger worden en voordat ze stoppen met anticonceptie (zie rubriek 4.6).
Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen te worden geïnformeerd dat zij onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als zij zwanger worden of denken zwanger te zijn en fenytoïne gebruiken.

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende één maand na het stoppen met de behandeling. Door enzyminductie kan het gebruik van Diphantoïne leiden tot het falen van de therapeutische effecten van hormonale anticonceptiva. Daarom dienen vrouwen die zwanger kunnen worden te worden geïnformeerd over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethoden (zie rubriek 4.5 en 4.6).

- Fenytoïne kan de werkzaamheid van de zogenaamde sub-50-anticonceptiepil nadelig beïnvloeden. Daarom wordt geadviseerd een oraal anticonceptivum met meer dan 50 µg oestrogeen voor te schrijven. Het effect van anticonceptiva met meer dan 50 µg oestrogeen kan echter ook beïnvloed worden.
- Fenytoïne kan de volgende laboratoriumtestresultaten beïnvloeden: suiker, calcium, eiwitgebonden jood (PBI), alkalische fosfatase, gamma-glutamyltranspeptidase, dexamethasonsuppressie en metapyrontesten.
- Wees voorzichtig met verhogingen van de dosering (zie rubriek 4.2).
- Wees voorzichtig bij stoppen met het geneesmiddel (zie rubriek 4.2).
- Fenytoïne wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP2C19. Vermijd of wees zeer voorzichtig met sterke inductoren en remmers van deze enzymen (zie rubriek 4.5).
- CYP2C9 metabolisme
- Fenytoïne wordt gemetaboliseerd door het CYP450-enzym CYP2C9. Patiënten die drager zijn van de CYP2C9*2- of CYP2C9*3-variant met verminderde functie (matige of trage metaboliseerders van CYP2C9-substraten) kunnen een groter risico op verhoogde plasmaconcentraties fenytoïne en daaruit voortvloeiende toxiciteit lopen. Bij patiënten van wie bekend is dat ze drager zijn van het CYP2C9*2- of CYP2C9*3-allel met verminderde functie wordt nauwlettende bewaking van de klinische respons aanbevolen. Het kan nodig zijn om de plasmaconcentraties fenytoïne te bewaken.Fenytoïne is een inductor van CYP2C9, CYP3A4 en CYP1A2. Wees voorzichtig met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door een van deze iso-enzymen (zie rubriek 4.5).
- Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten die worden behandeld met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies over anti-epileptica heeft een licht verhoogd risico op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met fenytoïne niet uit. Patiënten dienen daarom te worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en er dient een geschikte behandeling te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) dienen geadviseerd te worden medische hulp te vragen als er tekenen verschijnen die wijzen op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag.
- Wanneer huiduitslag ontstaat, moet de behandeling stopgezet worden. Als de uitslag blaarvormig, schilferig of purpurachtig is, of als wordt gevreesd voor lupus erythematosus, moeten alternatieve behandelingen worden overwogen.
- Levensbedreigende huidreacties zoals het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld bij gebruik van fenytoïne.

Patiënten dienen te worden ingelicht over de tekenen en de symptomen en nauwlettend gecontroleerd op huidreacties. Het risico op SJS en TEN is het grootst in de eerste weken van de behandeling.
Wanneer symptomen of tekenen van SJS of TEN optreden (bv. toenemende huiduitslag vaak met blaren of mucosale letsels), dient de behandeling met fenytoïne te worden gestaakt.
De beste resultaten om SJS en TEN aan te pakken worden verkregen bij een vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van een verdacht geneesmiddel. Vroege stopzetting gaat gepaard met een betere prognose.
Wanneer de patiënt SJS of TEN heeft ontwikkeld door gebruik van fenytoïne, mag er nooit meer opnieuw een behandeling met fenytoïne bij deze patiënt worden opgestart.

- HLA-B*1502 kan gepaard gaan met een verhoogd risico op het ontwikkelen van het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) bij mensen van Thaise en Han-Chinese afkomst wanneer ze behandeld worden met fenytoïne. Bij patiënten van wie bekend is dat ze positief zijn voor HLA-B*1502, mag het gebruik van fenytoïne alleen overwogen worden als men denkt dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij de Kaukasische en Japanse bevolking is de frequentie van het HLA-B*1502-allel extreem laag, waardoor het momenteel onmogelijk is conclusies te trekken over de risico-associatie. Er is momenteel geen geschikte informatie beschikbaar over de risico-associatie bij andere etnische groepen.
- Patiënt-gecontroleerde, genoombrede associatie-onderzoeken bij Taiwanese, Japanse, Maleisische en Thaise patiënten hebben een verhoogd risico op ernstige huidreacties (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's) vastgesteld bij dragers van de CYP2C9*3-variant met verminderde functie.
- Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen ('Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms', DRESS) kan optreden. Deze reactie is gemeld bij patiënten die anti-epileptica gebruiken. Sommige van deze voorvallen waren fataal of levensbedreigend. DRESS, wat soms op een virusinfectie lijkt, kan zich uiten met uitslag, koorts, eosinofilie en/of lymfadenopathie samen met betrokkenheid van orgaansystemen (hepatitis, nefritis, myocarditis, myositis of hematologische afwijkingen). Wanneer DRESS wordt vermoed of er geen andere verklaring voor de symptomen is, stop dan met fenytoïne.
- Gevallen van anti-epilepticum hypersensitiviteitssyndroom (AHS) zijn gemeld bij patiënten die anti-epileptica gebruiken. Sommige van deze voorvallen waren fataal of levensbedreigend. De eerste symptomen zijn meestal koorts, malaise en uitslag, maar diarree, lymfadenopathie, gezichtsoedeem, myalgie of anorexie kunnen bij sommige patiënten ook de eerste symptomen zijn. Andere verschijnselen van het syndroom zijn anemie, nefritis en trombocytopenie. Bij sommige patiënten heeft stopzetting van het geneesmiddel binnen enkele weken geleid tot een verbetering. Als zich bij de patiënt AHS ontwikkelt, stop dan met fenytoïne en geef ondersteunende zorg.

Wees voorzichtig met structureel vergelijkbare werkzame stoffen (barbituraten, succinimiden, oxazolidinedionen), omdat er kruisreactiviteit kan optreden (zie ook rubriek 4.3).

- Wanneer een behandeling is opgestart met een geneesmiddel dat fenytoïne bevat, wordt aanbevolen om de behandeling gedurende de hele behandelperiode met hetzelfde geneesmiddel voort te zetten. Bij omschakeling van fenytoïnenatrium naar fenytoïne en omgekeerd, dient goed rekening gehouden te worden met het feit dat 100 mg fenytoïnenatrium overeenkomt met 92 mg fenytoïne. Er zijn ook verschillende farmaceutische vormen in de handel (tabletten en tabletten met verlengde afgifte) met verschillende absorptiewaarden en een verschillende klinische respons bij patiënten. Verder dient rekening te worden gehouden met het feit dat de biologische equivalentie van verschillende merken niet gegarandeerd is. Voor alle veranderingen zoals hierboven beschreven (werkzame stof, farmaceutische vorm, fabrikant) zijn de aanbevelingen zoals beschreven in rubriek 4.2 'Dosering en wijze van toediening' van toepassing.
- Het is raadzaam om te controleren op dyslipidemie. Start in geval van verhoogde 'low density'-lipoproteïne-, cholesterol- en/of triglyceridewaarden een passende behandeling op.
- Diphantoïne bevat natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.
- Diphantoïne bevat tarwezetmeel. Dit middel bevat slechts zeer kleine hoeveelheden gluten en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken in het geval van coeliakie . Eén tablet bevat niet meer dan 16 microgram gluten. Patiënten met een tarwe-allergie (anders dan coeliakie) dienen dit middel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties:
Effecten van andere geneesmiddelen op fenytoïne:
Fenytoïne wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP2C19 (zie ook rubriek 5.2). Inductoren en remmers van deze enzymen kunnen de fenytoïneconcentraties verlagen of verhogen. In geval van mogelijke interacties kan regelmatig controleren van de plasmaconcentraties van fenytoïne nuttig zijn. Raadpleeg ook de samenvatting van de productkenmerken van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen voor verder advies.
Producten die de plasmawaarden van fenytoïne kunnen **verhogen:**
Acetazolamide, amiodaron, calciumantagonisten, chlooramfenicol, cimetidine, diazoxide, dicoumarol, disulfiram, (es)omeprazol (in doses van ≥40 mg per dag), fluconazol, fluorouracil, fluoxetine, fluvastatine, fluvoxamine, isoniazide, ivacaftor, felbamaat, lansoprazol, methylfenidaat, metronidazol, miconazol, moclobemide, modafinil, oxcarbazepine, fenylbutazon, posaconazol, stiripentol, sulfonamiden (sulfadiazine, sulfamethizol, sulfamethoxazol), trimethoprim en co-trimoxazol, telaprevir, ticlopidine, tolbutamide, topiramaat, voriconazol, zafirlukast.
Producten die de plasmawaarden van fenytoïne kunnen **verlagen**:
Antacida (door de absorptie van fenytoïne te verminderen), bosentan, (actieve) kool (door de absorptie van fenytoïne te verminderen), elvitegravir, enzalutamide, nelfinavir, foliumzuur, (fos)aprepitant, rifamycinen (rifabutine, rifampicine, rifamycine), ritonavir, verscheidene oncolytica (bleomycine, cisplatine, carboplatine, dacarbazine, mercaptopurine), sucralfaat (door de absorptie van fenytoïne te verminderen), theofylline, vigabatrine.
Producten die de plasmawaarden van fenytoïne kunnen **verhogen of verlagen:**
Carbamazepine, ciprofloxacine, diazepam, efavirenz, isoniazide gelijktijdig met rifampicine, fenobarbital, primidon, valproïnezuur.
Effecten van fenytoïne op andere geneesmiddelen:
Fenytoïne is een inductor van CYP2C9, CYP3A4 en CYP1A2. Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door een van deze iso-enzymen kunnen onder invloed van dit geneesmiddel aanzienlijke veranderingen in hun plasmaconcentraties ondergaan. Fenytoïne kan ook een effect op UDP-glucuronosyltransferasen (UGT) en de glucuronidering van geneesmiddelen hebben. Raadpleeg ook de samenvatting van de productkenmerken van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen voor verder advies.
Producten waarvan de **plasmawaarden worden verlaagd door fenytoïne:**
Abirateron, afatinib, albendazol, alfentanil, almotriptan, amiodaron, aripiprazol, atazanavir, atorvastatine, axitinib, bedaquiline, benzodiazepinen, boceprevir, bortezomib, bosutinib, bosentan, celecoxib, brentuximab vedotine, bromocriptine, buprenorfine, buspiron, cabazitaxel, calciumantagonisten, carbamazepine, caspofungine, chloorfenamine, chlooramfenicol, ciclesonide, ciclosporine, citalopram, claritromycine, clozapine, cobicistat, coffeïne, colchicine, corticosteroïden systemisch, crizotinib, cyclofosfamide, dabrafenib, daclatasvir, dapoxetine, darifenacine, darunavir, dasabuvir, dasatinib, deferasirox, diclofenac, dihydro-ergotamine, disopyramide, docetaxel, dolutegravir, domperidon, donepezil, doxycycline, duloxetine, dutasteride, ebastine, efavirenz, eletriptan, elvitegravir, enzalutamide, eplerenon, ergotamine, erlotinib, erytromycine, escitalopram, ethinylestradiol (monotherapie), ethosuximide, eslicarbazepine, etravirine, everolimus, fentanyl, fesoterodine, flurbiprofen, fluvastatine, foliumzuur, fosamprenavir, (fos)aprepitant, galantamine, gefitinib, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidon, haloperidol, ibuprofen, idelalisib, imatinib, indinavir, irbesartan, irinotecan, itraconazol, ivabradine, ivacaftor, ketoconazol, lacosamide, lamotrigine, lapatinib, ledipasvir, loperamide, lopinavir, losartan, macitentan, maraviroc, mebendazol, mefloquine, melatonine, methadon, mexiletine, mianserine, mirtazapine, mycofenolzuur, naproxen, nevirapine, nimodipine, nilotinib, olanzapine, ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, orale anticoagulantia (bijv. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban en coumarines) orale hormonale anticonceptiva, oxybutynine, pazopanib, PDE-5-remmers, perampanel, pimozide, piperaquine, pirfenidon, piroxicam, pomalidomide, posaconazol, progestagenen, propafenon, quetiapine, quinidine, rasagiline, reboxetine, rifabutine, rilpivirine, riluzol, riociguat, ritonavir, ropinirol, ropivacaïne, ruxolitinib, salmeterol, saquinavir, sertindol, sertraline, simeprevir, simvastatine, sirolimus, sofosbuvir, solifenacine, sorafenib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifen, telaprevir, temsirolimus, theofylline, thyromimetica, tiagabine, ticagrelor, tipranavir, tizanidine, topiramaat, torasemide, tramadol, trastuzumab-emtansine, trazodon, triamtereen, tricyclische antidepressiva, ulipristal, vandetanib, vemurafenib, venlafaxine, verapamil, vilanterol, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, vismodegib, voriconazol, zafirlukast, zolmitriptan, zolpidem, zonisamide, zopiclon.

Fytotherapeutica:
Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kunnen een vermindering van het effect van fenytoïne veroorzaken door inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen. Het inducerende effect kan ten minste 2 weken na het staken van de behandeling met sint-janskruid aanhouden. Wanneer een patiënt al sint-janskruid gebruikt, controleer dan de spiegels van het anticonvulsivum en zet het gebruik van het sint-janskruid stop. Bij stopzetting van het sint-janskruid kunnen de spiegels van het anticonvulsivum stijgen. Het is mogelijk dat de dosis van het anticonvulsivum moet worden aangepast.

Alcohol
Incidenteel normaal tot verhoogd gebruik van alcohol kan de plasmaspiegels van fenytoïne verhogen. Langdurig gebruik kan de plasmaspiegels van fenytoïne verlagen (zie rubriek 4.4).
Enterale voeding
Bij toevoeging van fenytoïne aan enterale voeding kan de absorptie van fenytoïne worden verlaagd.
Farmacodynamische interacties
Gelijktijdige toediening van fenytoïne en valproaat is in verband gebracht met een verhoogd risico op valproaat-geassocieerde hyperammoniëmie. Patiënten die gelijktijdig met deze twee geneesmiddelen worden behandeld, dienen te worden gemonitord op verschijnselen en symptomen van hyperammoniëmie.
Acetazolamide: kan hyperammoniëmie bij kinderen die worden behandeld met fenytoïne versterken.
Combinatie met MAO-remmers en met producten die beenmergaplasie veroorzaken, moet vermeden worden. Daarnaast wordt aangeraden om een behandeling met fenytoïne niet te combineren met geneesmiddelen die beenmergdepressie kunnen veroorzaken, omdat fenytoïne mogelijk een bijkomend onderdrukkend effect kan veroorzaken.
Bepaalde geneesmiddelen kunnen epileptische aanvallen uitlokken, vooral in hoge doses. Bij patiënten met epilepsie moet daarom de voorkeur worden gegeven aan alternatieven die niet gepaard gaan met een risico op epileptische aanvallen. Aanvallen kunnen echter over het algemeen voorkomen worden met lage doses en/of een voorzichtig doseringsschema. De volgende geneesmiddelen gaan gepaard met een verhoogd risico op epileptische aanvallen:

- Amantadine, vooral bij doses van 200 mg of meer per dag.
- Bèta-lactamantibiotica (penicillinen, cefalosporinen, monobactams en carbapenems) in hoge intraveneuze doses, vooral bij kinderen en ouderen en wanneer er tekenen van nierdisfunctie, meningitis of epilepsie zijn. Benzylpenicillinen, cefazoline en imipenem hebben een hoger risico op aanvallen dan ampicilline, amoxicilline, ceftriaxon en ceftazidime.
- Antidepressiva: bupropion, amoxapine, clomipramine, maprotiline en mianserine. Deze producten verlagen de convulsiedrempel.
- Alimemazine en promethazine.
- Antipsychotica kunnen veranderingen op het eeg en epileptische aanvallen veroorzaken. Van de klassieke antipsychotica kan chloorpromazine deze effecten hebben. Van de atypische antipsychotica heeft clozapine het hoogste risico op aanvallen.

- Immunomodulatoren: ciclosporine en aldesleukine.
- Chloroquine bij personen met een recent insult (<1 jaar geleden), mefloquine in lage, profylactische en hoge, therapeutische doses.
- Dexamfetamine, modafinil, atomoxetine.
- Theofylline in hoge doses.
- Tramadol (in hoge doses), vooral samen met comedicatie die de convulsiedrempel (antidepressiva) verlaagt en alcoholmisbruik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid:
Anticonvulsiva kunnen de seksuele potentie en vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen verminderen. Fenytoïne wordt in kleine hoeveelheid uitgescheiden in menselijk zaad en kan daarom de morfologie en de motiliteit van het sperma aantasten. Bij mannelijke patiënten met epilepsie die met fenytoïne werden behandeld, zijn verlaagde plasmaconcentraties van vrij testosteron gezien. Er zijn geen adequate gegevens over de vruchtbaarheid bij dieren.
Zwangerschap:
Fenytoïne passeert bij mensen de placenta.
Prenatale blootstelling aan fenytoïne kan de risico's op congenitale misvormingen en andere ongewenste effecten op de ontwikkeling verhogen. Bij mensen wordt blootstelling aan fenytoïne tijdens de zwangerschap geassocieerd met een 2 tot 3 keer hogere frequentie van ernstige misvormingen dan die in de algemene populatie, waarin de frequentie 2-3% bedraagt. Misvormingen zoals orofaciale schisis, hartafwijkingen, craniofaciale afwijkingen, hypoplasie van nagels en vingers, en groeiafwijkingen (inclusief microcefalie en prenatale groeiachterstand) zijn gemeld, ofwel afzonderlijk, of als onderdeel van een foetaal hydantoïnesyndroom (geassocieerd met craniofaciale afwijkingen, hypoplasie van de distale vingerkootjes, intra-uteriene groeivertraging en verstandelijke beperking) bij kinderen van vrouwen met epilepsie die fenytoïne hadden gebruikt tijdens de zwangerschap. Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn gemeld bij kinderen van vrouwen met epilepsie die
tijdens de zwangerschap fenytoïne hadden gebruikt, alleen of in combinatie met andere antiepileptica. Resultaten van onderzoeken naar het risico op neurologische
ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan fenytoïne werden blootgesteld, spreken elkaar tegen. Een risico kan echter niet worden uitgesloten.
Er zijn een aantal gevallen bekend waarbij fenytoïnegebruik tijdens de zwangerschap leidde tot maligniteit bij het kind, voornamelijk neuroblastomen.
Chondrodysplasia punctata is ook gemeld na prenatale blootstelling aan fenytoïne.
Fenytoïne is teratogeen bij ratten, muizen en konijnen (zie rubriek 5.3).
Hypocalciëmie, tetanie en hypofosfatemie zijn voorgekomen bij kinderen van epileptische moeders die tijdens de zwangerschap fenytoïne hebben gebruikt.
Neonatale hemorragische diathese is waargenomen. Vitamine K kan dit effect mogelijk corrigeren en kan toegediend worden aan de moeder vóór de bevalling of na de geboorte aan het kind, aangepast aan zijn of haar gewicht.
Fenytoïnegebruik kan leiden tot een vitamine D-tekort met hypocalciëmie en tot een tekort aan foliumzuur, waardoor toediening van vitamine D en foliumzuur nodig kan zijn.
Ontregeling van de fosfor-calciumhuishouding en botdemineralisatie kunnen voorkomen maar is zeldzaam.
Rekening houdend met deze gegevens:

- Diphantoïne dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen de risico's. De vrouw dient volledig te worden geïnformeerd over de risico's van het innemen van fenytoïne tijdens de zwangerschap en zij moet deze risico's begrijpen.
- Indien, gebaseerd op een zorgvuldige beoordeling van de risico's en voordelen, er geen andere geschikte behandeloptie is en de behandeling met Dyphantoïne wordt voortgezet, dient de laagste effectieve dosis fenytoïne te worden gebruikt. Als een vrouw zwanger wil worden, moet alles in het werk worden gesteld om haar te laten overstappen op een geschikte andere behandeling voordat ze zwanger wordt en voordat ze stopt met anticonceptie. Als een vrouw zwanger wordt terwijl ze fenytoïne inneemt, dient ze naar een specialist te worden verwezen om de behandeling met fenytoïne opnieuw te beoordelen en andere behandelopties te overwegen.

Een nauwgezette follow-up van de zwangere vrouwen is noodzakelijk. Naast de gewone voorzorgen dienen ook op het gebied van de serumwaarden van fenytoïne, foliumzuur, vitamine D en calcium voorzorgen te worden genomen.
Meting van de serumspiegels van fenytoïne kan waardevol zijn als leidraad voor dosisaanpassing.
Vrouwen die zwanger kunnen worden
Diphantoïne dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij na zorgvuldige overweging van andere geschikte behandelopties wordt geoordeeld dat het voordeel opweegt tegen de risico's. De vrouw dient volledig te worden geïnformeerd over de risico's van mogelijke schadelijke effecten bij de foetus als zij fenytoïne inneemt tijdens de zwangerschap, en dat daarom het plannen van een zwangerschap belangrijk is. De vrouw moet deze risico's en de gevolgen daarvan begrijpen. Er dient te worden overwogen om vóór de aanvang van de behandeling met Diphantoïne een zwangerschapstest af te nemen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.
Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende één maand na het stoppen met de behandeling. Door enzyminductie kan het gebruik van Diphantoïne leiden tot het falen van de therapeutische effecten van hormonale anticonceptiva. Daarom dienen vrouwen die zwanger kunnen worden te worden geïnformeerd over het gebruik van andere effectieve anticonceptiemethoden (zie rubriek 4.5). Ze dienen ten minste één effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraaltje) of twee complementaire vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode, te gebruiken. Bij het kiezen van de
anticonceptiemethode dienen, in samenspraak met de patiënt, individuele omstandigheden per geval te worden beoordeeld.
Borstvoeding:
Fenytoïne mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat fenytoïne in de moedermelk wordt uitgescheiden en vanwege het bijbehorende risico daarvan. Het risico is klein als de moeder zich aan de therapeutische dosis houdt. Eén geval van methemoglobinemie, duizeligheid en een verminderde zuigreflex bij een baby is bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vanwege het bijwerkingenprofiel is het waarschijnlijk dat toediening van fenytoïne invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten daarom worden afgeraden om na toediening van fenytoïne machines te bedienen of een voertuig te besturen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het bijwerkingenprofiel
Levensbedreigende huidreacties zoals het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld met het hoogste risico op optreden binnen de eerste weken van de behandeling en met een verhoogd risico bij patiënten die positief zijn voor HLA-B*1502. Een verhoogd risico op ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's) is ook vastgesteld bij dragers van de CYP2C9*3-variant met verminderde functie.
Fenytoïne kan een hypersensitiviteitssyndroom opwekken, wat het vaakst optreedt bij de eerste blootstelling aan het geneesmiddel, met een gemiddeld interval tot ontstaan bij 17 tot 21 dagen. Dit syndroom kan zich uiten als een soms fatale geneesmiddelenuitslag met eosinofiele en systemische symptomen (DRESS).
Acute hepatotoxiciteit, mogelijk fataal, is soms gemeld bij patiënten die fenytoïne krijgen. De symptomen ontstaan gewoonlijk in de eerste zes weken van de behandeling. Dit kan zich uiten als onderdeel van een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), of kan alleen optreden met tekenen en symptomen zoals geelzucht, verhoogde transaminasewaarden, hepatomegalie, eosinofilie en/of leukocytose.
Hoewel een verband tussen oorzaak en effect niet is vastgesteld, zijn er enkele rapporteringen van lymfadenopathie die leidden tot maligne lymfomen.
Patiënten die worden behandeld met anti-epileptica hebben een verhoogd risico op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag.
Omdat fenytoïne een enzyminducerend anti-epilepticum is, kan fenytoïne de botdichtheid verminderen en zo het risico op osteomalacie, osteopenie, osteoporose en fracturen verhogen, en dit hoofdzakelijk na een behandelingsduur van 2 jaar en bij patiënten ouder dan 40 jaar.
Bij langdurige behandeling met fenytoïne zijn hematopoëtische voorvallen en megaloblastische anemie gemeld.
Gingiva-hyperplasie is zeer vaak gezien, vooral bij kinderen en jonge adolescenten tijdens chronische behandeling.
Zie voor meer informatie ook rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.
Lijst met bijwerkingen in tabelvorm
In de volgende tabel staan bijwerkingen vermeld die werden gemeld in klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen >1 maand) en van postmarketingervaring per systeem/orgaanklasse en frequentie. Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
Sommige frequenties van de volgende bijwerkingen konden met de beschikbare gegevens niet worden bepaald en zijn daarom aangegeven als niet bekend. Ze zijn spontaan gemeld tijdens de postmarketingperiode.

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Lymfadenopathie waaronder lymfoom, ziekte van Hodgkin, pseudolymfoom, benigne lymfeklierhyperplasie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Hematopoëtische complicaties (sommige fataal), trombocytopenie, leukopenie, leukocytose, granulocytopenie, agranulocytose, pancytopenie, beenmergsuppressie, macrocytose en megaloblastische anemie*. Eosinofilie, hemolytische en aplastische anemie, granulomateuze ziekte, neutropenie, geïnduceerde hemofilie, pseudolymfomateuze adenopathie*, bloedstollingsstoornissen (vooral door interferentie met het metabolisme van vitamine K).
	Niet bekend	Erytrocytaire aplasie *(pure red cell aplasia)*
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Hypersensitiviteitssyndroom*
	Niet bekend	Systemische lupus erythematosus, splenomegalie, stoornissen in de humorale en cellulaire afweer, anafylactoïde reacties en anafylaxie.
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden	Gynaecomastie, hyperglykemie, hyperprolactinemie, hypoproteïnemie en verminderde testosteronspiegels.
	Niet bekend	Fenytoïne remt de afgifte van antidiuretisch hormoon (ADH) bij syndromen met verhoogde ADH-secretie*. Spiegels van schildklierhormonen kunnen verlaagd zijn.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Osteomalacie
	Niet bekend	Porfyrie en verhoogde HDL-cholesterolwaarden.

Psychische stoornissen	Niet bekend	Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag, agressief gedrag*, agitatie*, zenuwachtigheid*, hallucinaties*, delirium*, psychotische verschijnselen*, depressie* of manie*.
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Nystagmus*, ataxie*, slepende spraak tot stomheid*, en verminderde coördinatie*, duizeligheid, insomnia, paresthesie, suf voelen, encefalopathie, degeneratieve cerebellaire atrofie of disfunctie, cognitieve effecten, verwardheid*, geheugenverlies*, motorische trekkingen, paradoxale epilepsieaanvallen; hoofdpijn, dyskinesie met inbegrip van chorea, verstoorde neuromusculaire geleiding, choreoathetose, dystonie, tremor en asterixis, voornamelijk sensorische perifere polyneuropathie, verlamming van één van de ledematen.
Oogaandoeningen	Zelden	Cataract, kleurenblindheid en oogspierverlamming.
Hartaandoeningen	Niet bekend	Veranderingen op het ecg, zoals verlenging van het PR-interval, verbreding van de QRS-complexen, verlenging van het ST-segment en veranderingen van de T-golf, ventrikelfibrilleren** , abnormaal trage hartslag.
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Bloeddruk verhoogd, periarteriïtis nodosa.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Pneumonie, respiratoir falen, longfibrose en pulmonaal infiltraat.
Maagdarmstelselaandoeningen*	Niet bekend	Nausea, braken, constipatie, smaakvervorming of -verlies (één geval), glossopyrosis.
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Toxische hepatitis, hepatotoxiciteit, hepatomegalie, leverschade en levernecrose (sporadisch). Asymptomatische stijgingen in leverenzymen zijn gemeld*.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag of pruritus, soms met koorts, morbilliforme huiduitslag of pruritus.
	Zelden	Bulleuze, exfoliatieve of purperachtige uitslag en lupus erythematosus (disseminatus); hypertrichose, hirsutisme, polymorf erytheem.
	Zeer zelden	Ernstige bijwerkingen van de huid (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's): Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld (zie rubriek 4.4). Bruine pigmentatie van het gezicht en de hals. Erythroderma, mycosis fungoides, gelaatsoedeem.
	Niet bekend	Dermatologische verschijnselen zoals purple glove-syndroom*, scarlatiniforme rash.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Gingiva-hyperplasie en gingivale hypertrofie.*
	Zelden	Myasthenia gravis.
	Zeer zelden	Fasciïtis, myositis, rabdomyolyse en acute artritis.
	Niet bekend	Verruwing van de gelaatstrekken, vergroting van de lippen, verminderde botmineraaldichtheid*, osteopenie*, osteoporose* en fracturen*.
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Nierfalen, nefrotoxiciteit, interstitiële nefritis.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend	Ziekte van Peyronie en priapisme.
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Niet bekend	Chondrodysplasia punctata bij het kind.
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Niet bekend	Vergiftiging door hydantoïnederivaten

* Zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'
** Ventrikelfibrilleren werd waargenomen na IV toediening

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Macrocytose en megaloblastische anaemie, die over het algemeen reageren op behandeling met foliumzuur, zijn gemeld bij patiënten die fenytoïne krijgen.
Pseudolymfomateuze adenopathie kan overgaan in een maligne vorm van lymfoom.
Hypersensitiviteitssyndroom wordt gekenmerkt door symptomen zoals gewrichtspijn, eosinofilie, koorts, hepatitis, diarree, anorexie, nefritis, anemie, trombocytopenie, lymfadenopathie of huiduitslag, maar is niet beperkt tot deze symptomen (bijv. DRESS: geneesmiddelgerelateerde uitslag met eosinofilie en systemische symptomen, AHS: anti-epilepticum hypersensitiviteitssyndroom).
Fenytoïne remt de afgifte van antidiuretisch hormoon (ADH) bij syndromen met verhoogde ADH-secretie. Spiegels van schildklierhormonen kunnen

verlaagd zijn. Tenzij klinische disfunctie van de schildklier ook duidelijk is, hebben deze laboratoriumbevindingen een beperkte klinische betekenis.
Verwardheid, agressief gedrag, geheugenverlies, agitatie, zenuwachtigheid, hallucinaties, delirium, psychotische verschijnselen, depressie of manie kunnen worden veroorzaakt bij hoge doses.
De vaakst voorkomende bijwerkingen die te maken hebben met zenuwstelselaandoeningen zijn terug te voeren op het centrale zenuwstelsel en zijn gewoonlijk afhankelijk van de dosis: nystagmus, ataxie, slepende spraak tot stomheid en verminderde coördinatie.
Maagdarmstelselaandoeningen die normaal bij aanvang van de behandeling optreden, verdwijnen gewoonlijk later weer.
Asymptomatische stijgingen in leverenzymen zijn gemeld. Indien de ASAT- en ALAT-waarden verhoogd zijn, moet er door middel van aanvullende onderzoeken worden gecontroleerd op leverschade. Een verhoging in gamma-glutamyltransferase wordt vaak aangetroffen en heeft geen klinische betekenis.
Purple glove-syndroom is sporadisch gemeld. De meeste gevallen worden echter gemeld met IV toediening van fenytoïne.
Gingivale hypertrofie kan worden beperkt door een goede gebitshygiëne en grondige gebitsreiniging na elke maaltijd.
Er zijn meldingen geweest van een verminderde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig werden behandeld met fenytoïne. Het mechanisme waardoor fenytoïne het botmetabolisme aantast is niet vastgesteld.
Pediatrische patiënten
Het bijwerkingenprofiel van fenytoïne is bij kinderen en volwassenen doorgaans vergelijkbaar. Gingivale hyperplasie komt vaker voor bij pediatrische patiënten en bij patiënten met een slechte mondhygiëne.
Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

In alle gevallen van overdosering of van een al dan niet accidentele intoxicatie is het noodzakelijk de patiënt zo vlug mogelijk te laten opnemen in een ziekenhuis, teneinde op een efficiënte manier de evolutie van de symptomen te kunnen volgen en een aangepaste behandeling in te stellen met monitoring van de vitale functies.
Symptomen: De letale dosis bij kinderen is niet bekend. De gemiddelde letale dosis bij volwassenen ligt tussen 2 tot 5 gram. De eerste symptomen van overdosering zijn nystagmus, ataxie en dysartrie. Andere tekenen zijn tremor, hyperreflexie, lethargie, slepende spraak en nausea en braken. Op cardiovasculair niveau kunnen ook de volgende symptomen worden waargenomen: hypotensie, sinusbradycardie en voorbijgaande sinushartstilstand. De patiënt kan in coma raken en de dood kan volgen door een onderdrukte ademhaling en circulatoire depressie. Hoewel er een grote variatie bestaat tussen individuen voor wat betreft de toxische plasmaconcentratie van fenytoïne, treedt nystagmus meestal op bij een serumspiegel van 20 µg/ml, ataxie bij 30 µg/ml en dysartrie en lethargie bij >40 µg/ml. In geval van overdosering - hoe tegenstrijdig dit ook is - kunnen epileptische aanvallen optreden.
Behandeling: De behandeling van overdosering is niet specifiek aangezien er geen antidotum bestaat. De gebruikelijke maatregelen in geval van intoxicatie of overdosering dienen te worden toegepast. In geval van intoxicatie kan gebruikgemaakt worden van een maagspoeling, geforceerde diurese, actieve kool, zuurstof, vasopressoren en kunstmatige beademing. Het is ook mogelijk om in het geval van een ernstige intoxicatie over te gaan op hemodialyse.
Onmiddellijk: geforceerde diurese en hemoperfusie. In geval van persisterende hypotensie of persisterende bradyaritmie dient een intraveneuze injectie van 0,3 tot 0,5 mg atropine te worden gebruikt, indien nodig herhalen met intervallen van 15 minuten, zonder de dosis van 1,5 tot 2 mg bij volwassenen en 0,5 mg tot 1 mg bij kinderen te overschrijden (gemiddelde dosis bij kinderen: van 10 tot 20 µg/kg).
Hemodialyse of hemoperfusie kan ook worden overwogen bij ernstige intoxicatie.
Het is noodzakelijk zo snel mogelijk opnieuw een behandeling met anticonvulsiva op te starten om het risico op een status epilepticus te vermijden, die het gevolg zou zijn van de stopzetting van de toediening van het geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica – hydantoïnederivaten, ATC-code: N03AB02

Werkingsmechanisme

Het effect van fenytoïne is te danken aan selectieve blokkering van hoogfrequente neuronale activiteit. Het kan worden verklaard door een gebruiks- en frequentieafhankelijke onderdrukking van de natriumactiepotentiaal, met een daaruit voortvloeiend uitfilteren van aanhoudende hoogfrequente neuronale ontladingen en synaptische activiteit. Het moleculaire mechanisme hiervoor is een spanningsafhankelijke blokkering van natriumkanalen in het membraan die verantwoordelijk zijn voor de actiepotentiaal. Door deze werking verhindert fenytoïne de positieve feedback die ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van maximale aanvalsactiviteit, terwijl de normale hersenactiviteit, die plaatsvindt op een lagere neuronale afvuursnelheid, niet wordt onderdrukt.

Farmacodynamische effecten

Diermodellen met epileptische aanvallen hebben aangetoond dat het belangrijkste effect van fenytoïne bestaat uit het vermogen om het patroon van aanvallen die worden veroorzaakt door een maximale elektroshock te wijzigen. De kenmerkende tonische fase kan volledig opgeheven worden, maar de residuele clonische aanval kan verergerd en verlengd worden. Deze aanvalswijzigende werking is waargenomen met veel andere anti-epileptica die effectief zijn tegen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. Fenytoïne remt daarentegen geen clonische aanvallen die worden opgewekt door pentyleentetrazol.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen en partiële aanvallen

Er zijn nu verscheidene publicaties beschikbaar die de werkzaamheid van fenytoïne beoordelen ten opzicht van andere, voornamelijk nieuwere anti-epileptica (AE's) die worden gebruikt als monotherapie bij patiënten met epilepsie. In principe, voor verschillende frequent optredende epileptische aandoeningen die naar verwachting reageren op fenytoïne, lijkt de werkzaamheid en verdraagbaarheid van het geneesmiddel niet aanzienlijk te verschillen van die van andere vaak gebruikte en meestal duurdere hedendaagse AE's. Het bijwerkingenprofiel en het gebruiksgemak van fenytoïne kan in enkele opzichten verschillen van andere middelen met een vastgestelde vergelijkbare werkzaamheid tegen epilepsie. Er blijkt consensus te zijn ontstaan, ten minste in Europa, dat carbamazepine of een AE van een nieuwere generatie de voorkeur heeft boven fenytoïne voor de eerstelijnsbehandeling van epilepsie met gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, of met eenvoudige of complexe partiële aanvallen.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en bijwerkingen van fenobarbital, fenytoïne en natriumvalproaat voor het onder controle brengen van gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies werden vergeleken in een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie bij kinderen van 4 tot 12 jaar. De conclusie van de studie was dat alle 3 geneesmiddelen even effectief waren voor het onder controle brengen van aanvallen. De bijwerkingen waren minimaal met natriumvalproaat, gevolgd door fenobarbital. Hoewel bijwerkingen vaker voorkwamen met fenytoïne, verdwenen de meeste ervan wanneer de dosering van het geneesmiddel werd aangepast.

De effectiviteit van clobazam als monotherapie werd vergeleken met carbamazepine en fenytoïne bij kinderen van 2 tot 16 jaar met partiële epilepsie of alleen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. Het onder controle brengen van de aanvallen was voor alle drie geneesmiddelen hetzelfde, net als de bijwerkingen ervan.

In één studie werd geconcludeerd dat fenobarbital en fenytoïne gelijk zijn, maar niet volledig effectief als anticonvulsiva bij neonaten. In een andere studie werd aangetoond dat fenobarbital beter werkzaam is dan fenytoïne voor het onder controle brengen van klinische aanvallen bij neonaten, ongeacht de etiologie ervan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Fenytoïne wordt langzaam maar vrijwel volledig geabsorbeerd in het maag-darmkanaal.
Het is vrijwel onoplosbaar bij de zure pH van de maag, en wordt voornamelijk geabsorbeerd in het bovenste gedeelte van het darmkanaal. De absorptiesnelheid is variabel en er is gemeld dat deze wordt beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel. Fenytoïne heeft een orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 90%. De therapeutische marge van totale fenytoïneconcentraties in plasma wordt gewoonlijk aangegeven als 10 tot 20 µg/ml (40 tot 80 µmol/l); sommige patiënten bereiken echter controle bij lagere concentraties (zie rubriek 4.2).
Distributie
Na de absorptie wordt fenytoïne gedistribueerd door het totale lichaamsvocht met een relatief geringe selectieve regionale concentratie. Het schijnbare distributievolume van het geneesmiddel ligt bij mensen tussen 0,5 tot 0,8 l/kg. Ongeveer 90% van het geneesmiddel in het plasma wordt gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine. De ongebonden fractie van het geneesmiddel in het plasma is hoger bij neonaten, zwangere vrouwen, ouderen, in aanwezigheid van hypoalbuminemie (zoals dat optreedt bij ondervoeding, leverziekte, nefrotische of uremische toestanden, aids en patiënten met brandwonden; zie rubriek 4.4) en met hoge concentraties geglyceerd albumine, zoals bij diabetici. Bepaalde zuurrijke geneesmiddelen, bijvoorbeeld salicylaten, valproïnezuur en verscheidene endogene stoffen (vetzuren, bilirubine) kunnen fenytoïne van zijn plasma-eiwitbindingsplaatsen verdringen. Dergelijke verdringingen zijn zelden klinisch belangrijk, maar er moet rekening mee gehouden worden wanneer totale serumfenytoïneconcentraties worden gebruikt als leidraad voor aanpassingen van de dosering.
Biotransformatie
Fenytoïne wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever tot inactieve metabolieten, hoofdzakelijk 5-(4'-hydroxyfenyl)-5-fenylhydantoïne (p-HPPH) door middel van door CYP2C9- en CYP2C19-gekatalyseerde oxidatie. De snelheid van het metabolisme blijkt onderhevig te zijn aan genetisch polymorfisme en kan ook worden beïnvloed door raciale kenmerken. Er is gemeld dat de snelheid van het metabolisme toeneemt tijdens de zwangerschap en menstruatie en afneemt met de leeftijd.
Bij klassieke doseringen is de activiteit van CYP2C9 bij mensen verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de hydroxylering, bij voorkeur wordt de [S]-isomeer gevormd. De [R]-isomeer van p-HPPH wordt gevormd via activiteit van CYP2C19. De glucuronidering van p-HPPH wordt gekatalyseerd door UDP-glucuronosyltransferase 1A-isovormen.
Er is aangetoond dat er vroeg in de loop van herhaalde toediening een mate van zelfbeperkende auto-inductie van het fenytoïnemetabolisme kan zijn, via de p-HPPH-route, waarbij CYP2C19 meer betrokken is dan CYP2C9.
Eliminatie
Minder dan 5% van een dosis fenytoïne wordt ongemetaboliseerd in de urine uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet van fenytoïne die in de urine wordt aangetroffen, het glucuronideconjugaat van p-HPPH, is verantwoordelijk voor 60 tot 80% van de gebruikelijke doses van het geneesmiddel. Fenytoïne heeft een zeer variabele, dosisafhankelijke halfwaardetijd, maar de gemiddelde plasmahalfwaardetijd blijkt bij steady-state ongeveer 22 uur te bedragen (kan variëren van 7 tot 80 uur); met een klaringswaarde voor volwassenen van 0,02 l/kg/u, en voor kinderen jonger dan 5 jaar 0,06 l/kg/u.
Lineariteit/non-lineariteit
Aangezien fenytoïnehydroxylering verzadigbaar is bij klinische doseringen, vertoont fenytoïne Michaelis-Menten in plaats van een lineaire kinetiek. De Michaelis-constante (Km) van fenytoïne bedraagt ongeveer 6 mg/l (24 µmol), lager dan de gebruikelijke serumconcentratie die klinisch voorkomt. Dit is ook de reden waarom kleine dosisverhogingen grote stijgingen in de plasmaconcentraties kunnen veroorzaken.
Pediatrische patiënten
Jonge kinderen kunnen een hogere dosis per kg lichaamsgewicht nodig hebben dan volwassenen door een sneller metabolisme.
Bijzondere populaties: CYP450-polymorfisme
Genetisch polymorfisme van CYP2C9 en CYP2C19 speelt een belangrijke rol bij het metabolisme van fenytoïne. CYP2C9*2 en CYP2C9*3 zijn de twee vaakst voorkomende allelvarianten die een afname van het fenytoïnemetabolisme veroorzaken.
In de klinische praktijk dienen patiënten het advies te krijgen contact op te nemen met hun behandelend arts als ze bijwerkingen zoals ataxie, nystagmus, spraakstoornissen of sedatie krijgen, omdat het mogelijk is dat ze een matige CYP2C9- (één gemuteerd allel: CYP2C9 *1/*2 of *1/*3) of een slechte CYP2C9-metaboliseerder (twee gemuteerde allelen: CYP2C9 *2/*2, *2/*3, *3/*3) zijn. Deze patiënten hebben doorgaans een lagere dosis fenytoïne nodig (zie rubriek 4.2).
Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)
Er zijn grote interindividuele variaties in de serumconcentraties van fenytoïne bij staedy-state bij klassieke doses van het geneesmiddel (300 of 400 mg per dag) en een aanzienlijk gedeelte van de waarden valt buiten het therapeutische bereik. De correlatie tussen dosis en concentratie is beter als de dosering van fenytoïne wordt uitgedrukt in verband met lichaamsgewicht.
In de klinische praktijk is het mogelijk dat de eerste of daaropvolgende dosering van fenytoïne bij de patiënt moet worden aangepast om een serumconcentratie van fenytoïne bij steady-state binnen de gewenste waarden te bereiken. Vanwege de Michaelis-Menten eliminatiekinetiek van het geneesmiddel zullen de serumconcentraties van fenytoïne bij steady-state buitenproportioneel stijgen vanwege de relatieve omvang van een verhoging van de dosering van fenytoïne.
Aangepaste fenytoïneconcentraties geven een betere classificatie van patiënten dan metingen van totaal fenytoïne, vooral bij lage albumineconcentraties. Albumineplasmaconcentraties tot 7 dagen vóór metingen van totaal fenytoïne kunnen worden gebruikt voor aangepaste fenytoïneconcentraties.
Indien mogelijk dient vrij fenytoïne te worden verkregen als leidraad voor de dosering van fenytoïne. Als dit niet haalbaar is, dan kan een aangepaste fenytoïneconcentratie een aanvulling op een totale fenytoïneconcentratie zijn, vooral voor patiënten met een laag plasma-albumine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Fenytoïne veroorzaakt embro-foetale sterfte, groeiachterstand en gedragsdisfunctie en is teratogeen bij ratten, muizen en konijnen. De vaakst voorkomende teratogene effecten zijn craniofaciale defecten zoals een gespleten gehemelte en hydrocefalus, nierdefecten, afwijkingen aan de ledematen en cardiovasculaire defecten. De teratogene effecten van fenytoïne bij knaagdieren treden op bij doses en een blootstelling die vergelijkbaar is met de therapeutische doses. Uit carcinogeniciteitsstudies van twee jaar bij muizen en ratten is een verhoogd aantal hepatocellulaire adenomen bij muizen, maar niet bij ratten gebleken, bij plasmaconcentraties die relevant zijn voor mensen. Het International Agency for Research on Cancer (IARC) classificeert fenytoïne als mogelijk carcinogeen voor mensen (groep 2B). Studies van genetische toxiciteit hebben aangetoond dat fenytoïne niet mutageen was bij bacteriën. In *in vitro* en *in vivo* studies vertoont fenytoïne clastogeen potentieel, maar in andere studies werden dergelijke bevindingen niet bevestigd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tarwezetmeel, gepregelatiniseerd zetmeel, magnesiumtrisilicaat, natriumcarmellose, talk, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking van 100 tabletten, doos van 1000 tabletten voor ziekenhuisgebruik.
In blisterverpakkingen (Alu/PVC) van 10 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ceres Pharmaceuticals NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE508586

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/04/2017
Datum van laatste verlenging: 30/03/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2025