

	<p>DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100</p> <p>RVG 02975/08050/08051/02976</p> <p>Version 2021_11</p>	<p>Module 1.3.1.1</p> <p>SPC</p> <p>Page 1 of 12</p>
--	--	--

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diphantoïne-Z 25, tabletten 23 mg
Diphantoïne-Z 50, tabletten 46 mg
Diphantoïne-Z 75, tabletten 69 mg
Diphantoïne-Z 100, tabletten 92 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diphantoïne-Z 25, 50, 75 en 100 tabletten bevatten resp. 23 mg, 46 mg, 69 mg en 92 mg fenytoïne per tablet.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet Diphantoïne-Z 25 bevat 29,25 mg lactosemonohydraat
Elke tablet Diphantoïne-Z 50 bevat 58,5 mg lactosemonohydraat
Elke tablet Diphantoïne-Z 75 bevat 87,75 mg lactosemonohydraat
Elke tablet Diphantoïne-Z 100 bevat 117 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Diphantoïne-Z 25 tabletten zijn rond, wit, hebben een diameter van 6 mm, een breukstreep op de ene zijde en de inscriptie 'D' op de andere zijde.
Diphantoïne-Z 50 tabletten zijn rond, wit, hebben een diameter van 8 mm, een breukstreep op de ene zijde en de inscriptie 'D' op de andere zijde.
Diphantoïne-Z 75 tabletten zijn rond, wit, hebben een diameter van 9 mm, een breukstreep op de ene zijde en de inscriptie 'D' op de andere zijde
Diphantoïne-Z 100 tabletten zijn rond, wit, hebben een diameter van 10,5 mm, een breukcruis op de ene zijde en de inscriptie 'D' op de andere zijde.

De breukstreep c.q. het breukcruis is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Verschillende vormen van epilepsie, met uitzondering van absences.
- Ventriculaire aritmieën, in het bijzonder indien veroorzaakt door een overdosering van digitalisglycosiden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemeen

DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
Version 2021_11	Page 2 of 12

De dosering van Diphantoïne-Z dient op individuele basis te worden ingesteld, aangezien er per patiënt grote verschillen in plasmafenytoïneconcentraties kunnen optreden bij gelijke dosering. Indien de patiënt voor het eerst fenytoïne gaat gebruiken, dient men aan te vangen met een lage dosis, welke geleidelijk, op geleide van de bloedspiegel, wordt verhoogd totdat de aanvallen onder controle zijn of toxische verschijnselen optreden.

Een steady state bij de aangegeven dosering treedt doorgaans op na 7-10 dagen, maar dit kan ook langer duren; bij het veranderen van de dosis dient men hiermede rekening te houden.

In het algemeen liggen wenselijke fenytoïneplasma-concentraties tussen de 10 en 20 µg/ml, ofschoon bij sommige patiënten waarden onder de 10 µg/ml het beoogde effect kunnen geven.

In steady state is de fluctuatie tussen piek- en dalconcentraties van fenytoïne beperkt. Bloedafname dient op gestandaardiseerde tijdstippen te geschieden.

Bloed dient te worden afgenomen ten minste 5-7 halfwaardetijden na de begindosis, dosisverandering, toevoeging of wegneming van een ander geneesmiddel, zodat een steady state kan worden bereikt. Dalwaarden worden verkregen bij bloedafname net voor een volgende toediening en geven aanwijzingen over klinisch effectieve bloedspiegels en therapietrouw.

Piekwaarden verkregen 2-3 uur na medicatie (monotherapie of combinatietherapie); zij geven aanwijzingen voor concentratie-afhankelijke bijwerkingen.

Bij combinatietherapie met valproïnederivaten zijn paradoxale piek- en dalwaarden van fenytoïne waargenomen (zie ook onder Interacties).

Epilepsie:

Als regel kan onderstaand doseringsschema worden gebruikt:

Volwassenen: beginnen met Diphantoïne-Z 75 twee maal daags; de dosis elke 7-10 dagen verhogen met 46 mg fenytoïne tot het gewenste therapeutische effect is bereikt. Echter gezien het feit dat bij hogere fenytoïnewaarden (> 9 µg/ml) de toename van de plasmaconcentratie met de dosis niet lineair verloopt, dient in dit gebied de verhoging van de dosering in kleine stappen te gebeuren onder controle van de plasmaconcentraties.

De onderhoudsdosis is 2 tot 4 tabletten Diphantoïne-Z 100 per dag. De therapeutische concentratie van fenytoïne in het bloedplasma ligt meestal tussen 10 en 20 µg/ml.

Kinderen: beginnen met 5 mg per kg lichaamsgewicht; de dosis wekelijks verhogen tot het gewenste therapeutische effect is bereikt. De onderhoudsdosering is 5 tot 10 mg per kg lichaamsgewicht per dag. De therapeutische concentratie van fenytoïne in het bloedplasma ligt bij kinderen meestal tussen 5 en 20 µg/ml.

Hartaritmieën:

10 tabletten Diphantoïne-Z 100 op de eerste dag, 3 tot 6 op de tweede en derde dag, onderhoudsdosering 2 tot 4 tabletten Diphantoïne-Z 100 per dag, in 1 tot 4 doses.

Kinderen aanvankelijk 10-15 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2-3 doses; onderhoudsdosering 5-10 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2-3 doses.

Wijze van gebruik:

De tabletten dienen met voldoende water te worden ingenomen. Indien maagbezwaren optreden kunnen de tabletten tijdens of na de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor hydantoïnederivaten, bloeddyscrasieën en acute intermitterende porfyrie. Verder is voorzichtigheid geboden bij lever- en nierziekten en acute virale hepatitis (zie ook Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
Version 2021_11	Page 3 of 12

Overgang van fenytoïnenatrium naar fenytoïne:

Bij de omschakeling door patiënten van fenytoïnenatrium naar fenytoïne dient men erop bedacht te zijn, dat door een betere afgifte uit de fenytoïne tablet de maximale plasmaspiegels na éénmalige en na herhaalde toediening 15-20% hoger kunnen zijn. Bij de omschakeling dient daardoor rekening gehouden te worden met het optreden van bijwerkingen. Regelmatige controle van de plasmaspiegels wordt hierbij aanbevolen.

Bij het verhogen van de aanvangsdosering dient de dosis met niet meer dan 46 mg per 7-10 dagen te worden verhoogd. Kleine verhogingen in de dosering kunnen leiden tot een sterke stijging van de ongebonden fractie in het plasma door de niet lineaire farmacokinetiek en de grote plasma-eiwitbinding (90%).

De behandeling mag normaliter niet abrupt worden gestaakt. Indien dit wegens toxische verschijnselen echter noodzakelijk is, dient de therapie te worden voortgezet met een adequate dosis van een ander anti-epilepticum.

Fenytoïne kan de werkzaamheid van de zgn. "sub 50 anti-conceptiepil" nadelig beïnvloeden. Daarom wordt geadviseerd een oraal anticonceptivum met meer dan 50 µg oestrogeen voor te schrijven.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lever- of nierziekten en bij acute virale hepatitis. Een dosering lager dan normaal maakt behandeling met fenytoïne in vele gevallen mogelijk.

Fenytoïne kan absences en myoclonische aanvallen versnellen of verergeren.

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten moeten niet gebruikt worden tijdens de behandeling met fenytoïne, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van fenytoïne (zie 4.5 Interacties).

Suïcide

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor Diphantoïne-Z niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome, AHS

Het overgevoeligheidssyndroom bij behandeling met anti-epileptica (Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome, AHS) is een zeldzaam, door geneesmiddelen geïnduceerd multi-orgaansyndroom. Het kan fataal zijn en komt voor bij sommige patiënten die anti-epileptica gebruiken. Het wordt gekenmerkt door koorts, uitslag, lymfadenopathie en andere multi-orgaanpathologieën, vaak hepatisch. Het mechanisme is onbekend. De tijdsduur tussen de eerste blootstelling aan het geneesmiddel en de symptomen bedraagt gewoonlijk 2-4 weken, maar er zijn gevallen gemeld bij personen die al 3 of meer maanden anti-epileptica kregen. Toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS) weerspiegelt een ernstige overgevoeligheidsreactie op geneesmiddelen, die gekarakteriseerd wordt door huiduitslag, koorts, vergroting van de lymfknoten, waarbij interne organen betrokken zijn. Gevallen van DRESS zijn waargenomen in patiënten die fenytoïne gebruiken. Patiënten die een hoger risico lopen op het ontwikkelen van AHS zijn onder meer patiënten met een zwarte huidskleur, patiënten met een familiegeschiedenis van AHS of die dit syndroom in het verleden hebben gehad, en patiënten bij wie het immuunsysteem is onderdrukt. Het syndroom is ernstiger bij personen die in het verleden zijn gesensibiliseerd. Als een patiënt wordt

DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
Version 2021_11	Page 4 of 12

gediagnosticeerd met AHS moet de fenytoïnebehandeling worden beëindigd en moeten gepaste ondersteunende maatregelen worden getroffen volgens de lokaal geldende medische praktijk.

Levensbedreigende huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld met het gebruik van fenytoïne.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen en dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. De kans op SJS of TEN is het grootst gedurende de eerste weken van de behandeling.

Fenytoïne therapie dient gediscussieerd te worden indien huiduitslag optreedt. Als de huiduitslag exfoliatief, paars of bultig is of indien erythematose, tekenen of symptomen van Stevens-Johnson syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN) (zoals progressieve huiduitslag vaak gepaard gaand met blaren of mucosale laesies) gezien worden, mag Diphantoïne niet meer worden ingenomen (zie rubriek 4.8). De beste resultaten van behandeling van SJS of TEN worden behaald wanneer de diagnose vroegtijdig wordt gesteld en alle verdachte geneesmiddelen onmiddellijk worden gestaakt. Vroegtijdige staking van het geneesmiddel is geassocieerd met een betere prognose. Wanneer de patiënt SJS of TEN heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van fenytoïne moet de behandeling met fenytoïne in geen geval worden hervat.

Indien huiduitslag van een milder type is (gelijkend op mazelen of van scarlatinivorm), kan de behandeling worden voortgezet nadat de huiduitslag volledig verdwenen is. Indien de huiduitslag terugkomt bij de herstart van de behandeling is verdere fenytoïne medicatie gecontraïndiceerd.

HLA-B*1502 kan samenhangen met een verhoogd risico van het ontwikkelen van het Stevens-Johnson syndroom (SJS) bij patiënten van Han Chinese of Thaise afkomst die behandeld worden met fenytoïne. Wanneer de testuitslag (op HLA-B*1502) bij deze patiënten positief is, dient fenytoïne slechts gebruikt te worden wanneer de voordelen van het gebruik groter zijn dan het risico.

In de Kaukasische en Japanse populatie is de frequentie van het HLA-B*1502 allel extreem laag en daarom is het op dit moment niet mogelijk om een conclusie te trekken over het risico. Adequate informatie over het risico bij andere rassen is op dit moment niet beschikbaar.

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.

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.

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).

Dit middel 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.

DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
Version 2021_11	Page 5 of 12

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 dit middel 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).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Diphantoïne-Z bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De meest belangrijke interactie is een verhoging van de fenytoïnespiegel door isoniazide (vooral bij langzame acetylerders), chlooramfenicol en disulfiram.

Tussen fenytoïne en de volgende **anti-epileptica** kunnen interacties optreden:

- carbamazepine: verlaging van de fenytoïnespiegel, door enzyminductie neemt het effect van carbamazepine af
- fenobarbital: de interactie tussen fenytoïne en fenobarbital is variabel: door competitief metabolisme kunnen de respectievelijke plasmaconcentraties toenemen; bij hoge concentraties van één van beide stoffen zal de plasmaconcentratie van het andere middel stijgen. Door inductie van microsomale enzymen kan fenobarbital de fenytoïneconcentratie echter ook doen afnemen
- primidon: door enzyminductie neemt het effect van primidon af
- valproïnezuur: door enzyminductie neemt het effect van valproïnezuur af, fenytoïne wordt door valproïnezuur van de eiwitbindingsplaatsen verdrongen, waardoor de totale plasmaconcentratie aanvankelijk kan stijgen maar uiteindelijk zal verlagen
- feneturide: door enzyminductie neemt het effect van feneturide af, feneturide kan de concentratie van fenytoïne aanvankelijk doen stijgen maar uiteindelijk zal het de spiegel verlagen
- clonazepam, diazepam: zowel verhoging als verlaging van de fenytoïne spiegel is beschreven, fenytoïne kan door enzyminductie het effect van benzodiazepines verminderen
- ethosuximide, sulthiam: de plasmaspiegel van fenytoïne kan verhoogd worden
- acetazolamide: osteomalacie ten gevolge van fenytoïne kan toenemen

	DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100 RVG 02975/08050/08051/02976 Version 2021_11	Module 1.3.1.1 SPC Page 6 of 12
--	---	---

- 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.

Verhoging van de fenytoïnespiegel is mogelijk door:

coumarinderivaten, cimetidine, fenylbutazon, dexamethason, oxcarbazepine, erlotinib, een aantal sulfonamiden, waaronder sulfamethizol en sulfamethoxazol, amiodaron, imipramine, fluconazol en omeprazol en fluorouracil. In zeldzame gevallen is een interactie mogelijk met halothaan, azapropazon en ethanol.

Verlaging van de fenytoïnespiegel is mogelijk door:

foliumzuur, diazoxide, rifampicine, salicylaten en cytostatica, waaronder bleomycine, cisplatina, doxorubicine en vinblastine. Beïnvloeding van de fenytoïnespiegel is mogelijk door chronisch gebruik van ethanol. Als deze geneesmiddelen regelmatig gelijktijdig met fenytoïne moeten worden gegeven, moet de plasmaconcentratie van fenytoïne worden bepaald en de dosis op geleide van dit gegeven worden bijgesteld.

Fenytoïne kan door **enzyminductie** het effect verminderen van onder andere:

furosemide (verlaagde absorptie en verminderde renale respons), ciclosporine, cimetidine, corticosteroiden, theofylline, levodopa, lidocaine, mebendazol, metyrapon, mexiletine, disopyramide, orale anticonceptiva, kinidine, methadon, doxycycline, tricyclische antidepressiva, digitalis-glycosiden, oxcarbazepine, tacrolimus, caspofungin, erlotinib, lamotrigine orale anticoagulantia (bijv. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban), lacosamide en ticagrelor.

Een wisselwerking is mogelijk met efavirenz, pyridoxine, haloperidol, procaïnamide en benzodiazepines.

Overig:

Fenytoïne verhoogt de thyroxine spiegel door verdringing uit de plasma-eiwitbinding.

De werking van coumarinderivaten kan worden versterkt of verzwakt.

De absorptie van fenytoïne kan verminderen door gelijktijdige inname met calciumzouten of antacida.

Osteomalacie ten gevolge van fenytoïne kan toenemen door gelijktijdig gebruik met acetazolamide.

Gelijktijdig gebruik van Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan leiden tot een vermindering van de serumconcentraties van fenytoïne als gevolg van (lever)enzyminductie door Sint Janskruid.

Fytotherapeutica die Sint Janskruid bevatten moeten dus niet in combinatie met fenytoïne gebruikt worden. Het inductieve effect kan nog ten minste twee weken voortduren nadat de behandeling met Sint Janskruid is gestaakt. Wanneer een patiënt al Sint Janskruid gebruikt, moet de concentratie van het anti-epilepticum bepaald worden en het gebruik van Sint Janskruid worden gestaakt. De concentratie van het anti-epilepticum kan stijgen nadat het gebruik van Sint Janskruid is gestaakt. Het kan nodig zijn dat de dosering van het anti-epilepticum aangepast moet worden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit waarnemingen bij de mens zijn aanwijzingen verkregen dat de stof schadelijk kan zijn voor de vrucht. In dierproeven is fenytoïne, evenals de meeste andere anti-epileptica, teratogeen gebleken. Gezien de 2-3 maal verhoogde kans op een kind met aangeboren afwijkingen bij epileptische patiënten op anticonvulsieve therapie dienen zwangere patiënten zo min mogelijk aan behandeling

DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
Version 2021_11	Page 7 of 12

met fenytoïne en verwante verbindingen en vooral in combinaties met andere anti-epileptica te worden blootgesteld. Dit dient te worden afgewogen tegen het risico van aanvallen.

Bij een zwangere, op fenytoïne ingestelde patiënte, kan de aanvalsfrequentie toenemen, vermoedelijk door verandering van het metabolisme van fenytoïne. De dosering dient te worden bijgesteld op geleide van de bloedspiegelbepalingen.

In verband met mogelijke bloedstollingsdefecten bij neonaten wordt aangeraden vóór de bevalling vitamine K toe te dienen.

Hypocalciëmie en tetanie zijn gemeld bij kinderen van epileptische moeders, die tijdens de zwangerschap fenytoïne gebruikt hadden.

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 groei-afwijkingen (inclusief microcefalie en prenatale groeiachterstand) zijn gemeld, ofwel afzonderlijk, of als onderdeel van een foetaal hydantoïnesyndroom 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.

Dit middel 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 dit middel 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.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Dit middel 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 dit middel 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 dit middel 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

DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
Version 2021_11	Page 8 of 12

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

Fenytioïne wordt gedeeltelijk via de moedermelk uitgescheiden. Er zijn onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid voor de zuigeling te beoordelen. Indien overwogen wordt borstvoeding te geven tijdens het gebruik van fenytioïne, moet de toediening van enige mg fenytioïne per dag aan de zuigeling tegen de voordelen van borstvoeding worden afgewogen.

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

Dit geneesmiddel kan het reactie- en concentratievermogen verminderen en duizeligheid veroorzaken. Echter, epilepsie zelf kan een groter probleem vormen voor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gezien in de post-marketing setting. Daar deze bijwerkingen gerapporteerd worden op vrijwillige basis, door een populatie van onbekende grootte, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te geven van de frequentie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	[Beenmergdepressie, agranulocytose, lymfadenopathie, neonatale hemorrhagische diathese, trombocytopenie, aplastische anemie, megaloblasten anemie, macrocytose zonder anemie]*a) [eosinofilie, leukocytose splenomegalie]*b), Erythrocytaire aplasie (pure red cell aplasia).
Immuunsysteemaandoeningen	Een overgevoeligheidssyndroom (waaronder kunnen vallen symptomen zoals artralgie, eosinofilie, koorts, leverstoornissen, lymfadenopathie of huiduitslag), systemische lupus erythematosus, periarteritis nodosa, immunoglobuline afwijkingen anafylaxie en anafylactoïde reacties kunnen optreden. Bij de zelden voorkomende gevallen van lymfadenopathie met selectieve Ig-A deficiëntie dient deze conditie gedifferentieerd te worden van andere lymfeklieraandoeningen. Toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS) (zie rubriek 4.4). Individuele rapporten wijzen erop dat, ofschoon nog steeds zeldzaam, er een toename is van het aantal overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag en levertoxiciteit bij zwarte patiënten. *b)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie.*c) Foliumzuurdeficiëntie. [vitamine D deficiëntie, hypocalciëmie]*k)
Psychische aandoeningen	Nervositeit, hallucinaties, apathie.

DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
Version 2021_11	Page 9 of 12

Zenuwstelselaandoeningen	[Sprakstoornissen, duizeligheid, ataxie, nystagmus, verwardheid, tremor van de handen, somnolentie] *f) Bij chronisch gebruik is neuropathie waargenomen.
Oogaandoeningen	Visusstoornissen
Hartaandoeningen	Ernstige cardiotoxische reacties, atrioventriculaire geleidingstijd verlengd; ventriculaire fibrillatie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Moeilijke ademhaling
Maagdarmsstelselaandoeningen	[Misselijkheid, braken; maagdarmsstoornissen] *g) Tandvleeshyperplasie *h)
Lever- en galaandoeningen	[Hepatomegalie, leverinsufficiëntie]*b); (Ernstige) leverafwijkingen, hepatitis.
Huid- en onderhuidaandoeningen	[Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), lupus erythematosus] *j), exfoliatieve dermatitis, erythema exsudativum multiforme, huidreacties, huiduitslag*b), pruritus, huidrupties, hypertrichose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Polyarthropatie, arthralgie*b), osteomalacie, verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose, botbreuken *k)
Nier- en urinewegaandoeningen	Interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts*b)
Onderzoeken	Immunoglobuline abnormaal, verhoogd gammaglutamyltransferase *l), schildklierfunctie abnormaal*e), remming van vrijkomen van antidiuretisch hormoon (ADH)*d), verhoogd alkalisch fosfatase*k), ASAT verhoogd, ALAT verhoogd *i)

*a) Bij chronisch gebruik kunnen afwijkingen in het bloedbeeld optreden.

Toevoeging van foliumzuur in de orde van 0,5 mg per dag geeft meestal remissie.

*b) Overgevoeligheid voor fenytoïne

Overgevoeligheid voor fenytoïne treedt meestal binnen de eerste zes weken na het starten van de therapie op.

Het overgevoeligheidssyndroom is gerapporteerd en kan in zeldzame gevallen fataal zijn (het syndroom kan gepaard gaan, maar hoeft niet gelimiteerd te zijn tot genoemde bijwerkingen, die soms wordt aangezien voor een Rubella-infectie). Verschillende individuele case rapporten hebben gesuggereerd dat er een verhoogd, alhoewel nog steeds zelden voorkomend, risico bestaat op overgevoeligheidsreacties, inclusief huiduitslag en levertoxiciteit bij negroïde patiënten. Bij het zich voordoen van overgevoeligheidsreacties dient de therapie met Diphantoïne-Z te worden gestaakt en kan een geëigende behandeling ingezet worden ter bestrijding van deze symptomen.

DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
Version 2021_11	Page 10 of 12

- *c) Hyperglykemie kan al optreden bij relatief lage doses fenytoïne. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met risicofactoren voor diabetes.
- *d) Fenytoïne remt het vrijkomen van het antidiuretisch hormoon (ADH) bij syndromen met een verhoogde ADH-secretie.
- *e) Deze laboratoriumbevindingen zijn van beperkte klinische betekenis, tenzij er ook klinisch een dysfunctie van de schildklier merkbaar is.
- *f) Cerebrale stoornissen kunnen voorkomen bij (te) hoge doseringen. Deze verdwijnen in de loop van enkele dagen indien de dosering wordt verlaagd. Ze treden meestal op bij plasmaconcentraties boven 20-30 µg/ml.
- *g) Misselijkheid, braken en maagdarfstoornissen kunnen worden voorkomen door de tabletten tijdens of na de maaltijd in te nemen.
- *h) Tandvleeshyperplasie, vooral bij kinderen en adolescenten, kan bij chronisch gebruik optreden. Deze kan verminderd worden door goede mondhygiëne.
- *i) Als de ASAT en ALAT spiegels verhoogd zijn, moet leverbeschadiging door middel van ander onderzoek worden uitgesloten.
- *j) Ernstige huidreacties: het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.4). Bij het voorkomen van deze reacties is het nodig de therapie met fenytoïne te staken.
- *k) Door een verhoogd hepatisch katabolisme van vitamine D kan vitamine D deficiëntie met hypocalciëmie en osteomalacie optreden. Een verhoogde alkalische fosfatase is een biochemische aanwijzing voor een vroege osteomalacie. Indien hiertoe aanleiding is kan profylactisch vitamine D worden gegeven.
Er zijn meldingen van verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken in patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met fenytoïne. Het mechanisme van de beïnvloeding van het bot metabolisme is niet bekend.
- *l) Wordt frequent gevonden en heeft geen klinische betekenis.

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingsprofiel van fenytoïne is doorgaans gelijkaardig voor volwassenen als voor kinderen. Hyperplasie van de gingiva komt meer 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De gemiddelde lethale dosis voor volwassenen ligt tussen 2-5 g. Bij serumspiegels groter dan 20 µg/ml treden toxische verschijnselen op, zoals nystagmus, ataxie en dysarthrie. Vervolgens wordt de patiënt comateus, pupillen reageren niet en hypotensie treedt op. Ademhalingsdepressie en apnoe kunnen tot de dood leiden. Behandeling is symptomatisch, aangezien er geen antidotum bestaat.

Zuurstof, vasopressoren en geholpen ventilatie kunnen nodig zijn bij CNS-, ademhalings- en cardiovasculaire depressie.

Tenslotte kan hemodialyse geprobeerd worden, aangezien fenytoïne niet volledig aan plasma-proteïne is gebonden. Totale exchange transfusie is gebruikt bij de behandeling van ernstige intoxicaties bij kinderen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
Version 2021_11	Page 11 of 12

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Fenytoïne behoort tot de hydantoïnerivaten. Het verhindert het optreden van epileptische aanvallen en verbetert de atrioventriculaire geleiding, indien deze door digitalis is verlengd.

Het werkingsmechanisme bij epilepsie is nog niet opgehelderd, maar men vermoedt, dat er een rechtstreeks verband bestaat tussen de bloedspiegel en het anti-epileptische effect. Daarom is handhaving van een zo constant mogelijke bloedspiegel van belang.

De werking als antiaritmicum berust op het onderdrukken van spontane depolarisatie in atrium- en ventrikelweefsel; de atrioventriculaire geleiding wordt verbeterd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De opname van fenytoïne na orale toediening is langzaam en soms incompleet. De zuurgraad in de maag kan de snelheid en de mate van absorptie beïnvloeden. Voedsel kan de absorptie beïnvloeden, de maximale plasmaspiegel wordt later bereikt, de geabsorbeerde hoeveelheid is echter groter.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is ongeveer 90%. Bij lever- of nierfunctiestoornissen is de plasma-eiwitbinding aanzienlijk lager.

Metabolisme

Fenytoïne wordt in het lichaam gemetaboliseerd door hydroxylering tot p-hydroxyfenylfenylhydantoïne, hierna vindt een snelle conjugatie plaats. Bij een aantal met fenytoïne behandelde patiënten bleek fenytoïne langzamer dan normaal te worden gemetaboliseerd. Dit lijkt genetisch bepaald te zijn.

Dit metabolisme is verzadigbaar, de schijnbare plasmahalfwaardetijd varieert dus met de plasmaconcentratie.

"Plasmahalfwaardetijden" liggen als regel tussen 6 en 24 uur, veel langere halfwaardetijden zijn echter gemeld. Deze kunnen samenhangen met de eerder genoemde genetische verschillen tussen patiënten.

Er bestaan grote interindividuele verschillen in metabolisme, terwijl de therapeutische breedte klein is. Het bepalen van plasmaconcentraties is dan ook onmisbaar.

De effectieve plasmaspiegels bij hartaritmieën en epilepsie liggen tussen 5 en 20 µg/ml; vanaf 20 µg/ml kunnen intoxicatieverschijnselen optreden.

Eliminatie

Het grootste gedeelte wordt als glucuronozuurconjugaat uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- lactosemonohydraat
- maïszetmeel
- polyvinylpyrrolidon (E1201)
- natriumzetmeelglycolaat
- magnesiumstearaat (E572)
- talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

	DIPHANTOÏNE-Z 25/50/75/100	Module 1.3.1.1
	RVG 02975/08050/08051/02976	SPC
	Version 2021_11	Page 12 of 12

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen (alle vier sterkten)

50 tabletten in aluminium/PVC blisterverpakking

1000 tabletten in HDPE potten.

EAV, 50 tabletten EAV per verpakking

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.

Baarnsche Dijk 1

3741 LN Baarn

Nederland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 02975, Diphantoïne-Z 25, tabletten 23 mg (23 mg fenytoïne)

RVG 08050, Diphantoïne-Z 50, tabletten 46 mg (46 mg fenytoïne)

RVG 08051, Diphantoïne-Z 75, tabletten 69 mg (69 mg fenytoïne)

RVG 02976, Diphantoïne-Z 100, tabletten 92 mg (92 mg fenytoïne)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 juli 1989

Datum van laatste verlenging: 03 juli 2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 7: