

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epanutin ready mixed, injectievloeistof 250 mg/5ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Epanutin bevat 250 mg fenytoïnenatrium per 5 ml (50 mg/ml).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 5 ml bevat eveneens 2,072 g propyleenglycol en 400,0 mg ethanol 96 % (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Injectievloeistof.

Beschrijving: heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- De controle van status epilepticus na een inleidende medicatie met bijvoorbeeld diazepam.
- De behandeling van aritmieën als gevolg van digitalisintoxicatie indien deze niet reageerden op andere beschikbare anti-aritmische behandelingen of indien alternatieve middelen niet werden verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van fenytoïne wordt op individuele basis bepaald. Hierbij worden plasmaspiegelbepalingen verricht om de dosering zo te kiezen dat toxische concentraties (20 µg/ml en hoger) vermeden worden. Wenselijke therapeutische concentraties liggen gewoonlijk tussen 10-20 µg/ml.

Bruikbare doseringen zijn:

- *Status epilepticus*: De startdosis van 10-15 mg/kg lichaamsgewicht kan toegediend worden als een eenmalige toediening van maximale snelheid van 50 mg per minuut (voor een patiënt van 70kg zal ongeveer 20 minuten nodig zijn). Daarna dient echter te worden overgeschakeld op een lagere onderhoudsdosering van 100 mg intraveneus elke 6-8 uur.
- *Cardiale aritmieën*: Beginnen met 3,5-5 mg/kg lichaamsgewicht, zo nodig eenmaal herhalen. Gewoonlijk is een totale eenmalige startdosis van 700-1000 mg voldoende. Als een aritmie niet reageert op een plasmaconcentratie van 20 µg/ml, dan is het onwaarschijnlijk dat een hogere concentratie wel effect zal sorteren. Een langzame toediening van 30-50 mg/minuut verdient de voorkeur.

Dosering in speciale populaties

Ouderen

De klaring van fenytoïne is bij oudere patiënten licht verminderd en een lagere of minder frequente dosering kan nodig zijn (zie rubriek 5.2). De doseringsvereisten voor fenytoïne zijn zeer wisselend en dienen individueel te worden aangepast. Bij ouderen is een langzame toediening (bijv. 30 mg per minuut) te prefereren.

Pediatrische patiënten

Status epilepticus: 10-15 mg/kg lichaamsgewicht per dag, intraveneus. Toegediend met een snelheid van 0,5-1,5 mg/kg lichaamsgewicht per minuut of 50 mg/minuut afhankelijk van welke dosering langzamer is, verdeeld over meerdere giften per dag. De herhalingsdosis is 1,5 mg/kg lichaamsgewicht 30 minuten na de vorige dosis.

Neonaten

Status epilepticus: 10-15 mg/kg per dag intraveneus met een toedieningssnelheid van 0,5 mg/kg per minuut. De herhalings- of onderhoudsdosis is 5 mg/kg per dag.

Dit geneesmiddel bevat 2,072 g propyleenglycol per 5 ml oplossing; dit wil zeggen dat een 20 mg/kg fenytoïne ladingsdosis resulteert in een hoeveelheid van 165,6 mg/kg propyleenglycol. Bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan of 1 jaar oud kan dit leiden tot mogelijke bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn onvoldoende gegevens voor gebruik bij patiënten met een ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient Epanutin voorzichtig intraveneus getitreerd te worden, zie rubriek 4.4.

Wijze van toedienen

Toediening dient bij voorkeur via een veneuze katheter te geschieden wegens de hoge pH van deze vorm. Toediening kan geschieden als langzame intraveneuze bolus of via een intraveneuze infusie. Snelle infusie kan gepaard gaan met cardiovasculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

Vanwege het risico op cardiale en lokale toxiciteit dat geassocieerd is met intraveneuze fenytoïne, dient zodra het klinische beeld het toelaat orale fenytoïne in plaats van intraveneuze fenytoïne te worden gebruikt.

Vanwege het risico op lokale toxiciteit, moet intraveneus fenytoïne direct worden toegediend in een grote perifere of centrale ader door een katheter met een grote diameter. Voor de toediening moet de doorgankelijkheid van de intraveneuze katheter worden getest door een spoeling met steriele zoutoplossing. Iedere injectie van fenytoïne moet worden gevolgd door een spoeling met steriele zoutoplossing door dezelfde katheter om lokale veneuze irritatie te voorkomen die kan optreden als gevolg van de alkaliteit van de oplossing (zie rubriek 4.4.).

- *Bolus toediening*
Een bolus van parenterale fenytoïne dient langzaam gegeven te worden, waarbij de toedieningssnelheid niet hoger mag zijn dan 50 mg per minuut.
- *IV infuus*
Voor toediening per infuus dient parenterale fenytoïne verdund te worden in 50 - 100 ml fysiologische zoutoplossing waarbij de eindconcentratie van fenytoïne niet groter is dan 10 mg/ml. Toediening dient onmiddellijk na klaarmaken van de infuusoplossing te gebeuren en dient binnen een uur voltooid te zijn (de infuusoplossing dient niet te worden gekoeld). Een in-line filter (0,22 - 0,50 micron) dient te worden gebruikt.

Elke intraveneuze toediening van Epanutin dient te worden voorafgegaan en te worden gevolgd door een infusie van steriele fysiologische zoutoplossing via dezelfde veneuze katheter of injectieaald om lokale irritatie door de oplossing te voorkomen.

Parenterale geneesmiddelen dienen zo mogelijk visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes of verkleuring van de oplossing.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere hydantoïne-verbindingen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Sinus bradycardie, sino-atriaal blok, tweede en derdegraads AV blok en patiënten met Adams-Stokes syndroom. Acute intermitterende porfyrie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Epanutin via intraveneuze weg is een noodprocedure. Derhalve wordt continue ECG-monitoring aangeraden. Zoals bij elke toediening van een sterk anti-aritmisch medicament, dient beademingsapparatuur aanwezig te zijn.

Bij een te snelle intraveneuze toediening kunnen veranderingen van hart- en ademhalingsfuncties optreden.

Subcutane of peri-vasculaire injectie moet vermeden worden, vanwege het hoge alkalische karakter van de oplossing.

Beschadigingen van weke delen en ontstekingen zijn waargenomen op de injectieplaats met en zonder extravasatie van fenytoïne. De weke delen irritatie kan variëren van lichte weekheid en gevoeligheid van de huid tot uitgebreide ontsteking met necrose en beslagvorming en kan in zeldzame gevallen aanleiding geven tot amputatie.

Het gebruik van tricyclische antidepressiva kan een verhoogde kans geven op epileptische aanvallen, en de dosering van fenytoïne dient dan ook zo nodig aangepast te worden.

Suicide

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

Cardiovasculaire effecten

Hypotensie kan voorkomen. Ernstige cardiotoxische reacties en sterfgevallen zijn waargenomen met hartritmestoornissen, waaronder bradycardie, atriale en ventriculaire geleidingsdepressie en ventriculaire fibrillatie. In sommige gevallen hebben hartritmestoornissen geleid tot asystolie/hartstilstand en overlijden. Oude of ernstig zieke patiënten hebben een verhoogd risico op deze complicaties. Cardiale bijwerkingen zijn ook gemeld bij volwassenen en kinderen zonder onderliggende hartaandoening of comorbiditeiten en bij aanbevolen doses en infusiesnelheden. Daarom is zorgvuldige cardiale bewaking (inclusief bewaking van de ademhaling) noodzakelijk wanneer er intraveneus oplaaddoses fenytoïne worden toegediend. Het kan nodig zijn de toedieningssnelheid te verlagen of de toediening te staken. Fenytoïne dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypotensie en/of ernstige hartinsufficiëntie.

Lokale toxiciteit (waaronder Purple Glove Syndrome)

Wekedelenirritatie en –ontsteking zijn waargenomen op de injectieplaats, met en zonder extravasatie van intraveneus toegediende fenytoïne.

Oedeem, verkleuring en pijn distaal van de injectieplaats (beschreven als “purple glove syndrome”) zijn gemeld na perifere intraveneuze injectie met fenytoïne. Wekedenirritatie kan variëren van lichte

gevoeligheid tot uitgebreide necrose en huiderosie. Het kan voorkomen dat het syndroom zich pas enkele dagen na de injectie ontwikkelt. Hoewel de symptomen spontaan kunnen overgaan, zijn huidnecrose en ischemie beschreven en deze vergden ingrepen zoals fasciotomieën, huidtransplantaties en in zeldzame gevallen amputatie.

Onjuiste toediening, waaronder subcutane of perivasculaire injectie, moet worden vermeden.

Intramusculaire toediening van fenytoïne kan pijn, necrose en abcesvorming op de injectieplaats veroorzaken.

Overgevoeligheidssyndroom/geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (HSS/DRESS)

Overgevoeligheidssyndroom (HSS) of geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld bij patiënten die anticonvulsiva gebruiken, waaronder fenytoïne. Een aantal van deze voorvallen was fataal of levensbedreigend.

Typerende symptomen van HSS/DRESS zijn koorts, huiduitslag en/of lymfadenopathie, in combinatie met betrokkenheid van andere organen, zoals hepatitis, nefritis, hematologische afwijkingen, myocarditis, myositis of pneumonitis. De eerste symptomen kunnen lijken op een acute virale infectie. Andere vaak voorkomende manifestaties zijn artralgieën, geelzucht, hepatomegalie, leukocytose en eosinofilie. 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 maanden of langer anti-epileptica kregen. Indien dergelijke tekenen en symptomen optreden, moet de patiënt onmiddellijk worden beoordeeld. De fenytoïne behandeling moet worden gestaakt als er geen andere etiologie voor de tekenen en symptomen kan worden vastgesteld. Patiënten die een hoger risico lopen op het ontwikkelen van HSS/DRESS zijn onder meer patiënten met een zwarte huidskleur, patiënten die dit syndroom in het verleden hebben gehad, patiënten met een familiegeschiedenis van dit syndroom en patiënten bij wie het immuunsysteem is onderdrukt. Het syndroom is ernstiger bij personen die in het verleden zijn gesensibiliseerd.

Ernstige dermatologische reacties

Stevens-Johnson syndroom en Toxische epidermale necrolyse

Epanutin kan zeldzame, ernstige huidgerelateerde bijwerkingen (SCAR's) veroorzaken zoals acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulosis (AGEP) (zie rubriek 4.8), dermatitis exfoliativa, lupus erythematosus, syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.8) en DRESS (zie rubriek 4.4 - HSS/DRESS), wat fataal kan zijn.

Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de tekenen en symptomen van huidreacties en moeten hierop worden gecontroleerd. Het hoogste risico op het voorkomen van SJS of TEN is in de eerste behandelweken.

Als er symptomen of tekenen van SJS of TEN (bijv. progressieve huiduitslag met blaren of mucosale laesies) aanwezig zijn, dient de behandeling met Epanutin te worden gestaakt.

SJS en TEN worden het beste behandeld door een vroege diagnose en onmiddellijke staking van de behandeling met ieder verdacht geneesmiddel. Vroeg stoppen met dit geneesmiddel leidt tot een betere prognose.

Als de patiënt SJS of TEN ontwikkelt door het gebruik van Epanutin, mag de behandeling met Epanutin nooit meer worden hervat in deze patiënt. Is de uitslag van een milder type (op mazelen of roodvonk gelijkend), dan kan de therapie worden hervat nadat de uitslag volledig is verdwenen.

HSS/DRESS

Patiënten moeten alert zijn op het optreden van huiduitslag en andere symptomen van HSS/DRESS en

moeten onmiddellijk medisch advies vragen aan hun arts. Als huiduitslag voorkomt dient de arts de patiënt te adviseren om te stoppen met de behandeling. Indien de huisuitslag van een mild type (gelijkend op mazelen of roodvonk) is, kan de behandeling worden voortgezet wanneer de uitslag volledig is verdwenen. Als na het voortzetten van de behandeling de huiduitslag terugkeert is verdere medicatie met fenytoïne gecontra-indiceerd.

Het risico op ernstige huidreacties en andere overgevoeligheidsreacties op fenytoïne kan hoger zijn bij patiënten met een zwarte huidskleur.

Onderzoek bij patiënten van Chinese afkomst heeft aangetoond dat er een sterke associatie is tussen het risico op het ontwikkelen van SJS/TEN en de aanwezigheid van HLA-B*1502, een overgeërfde allelische variant van het HLA-B-gen, bij patiënten die carbamazepine gebruiken. Er zijn beperkte aanwijzingen die suggereren dat HLA-B*1502 een risicofactor kan zijn voor de ontwikkeling van SJS/TEN. Dat is het geval bij patiënten van Aziatische afkomst die geneesmiddelen gebruiken die zijn geassocieerd met SJS/TEN, waaronder fenytoïne. Er moet bij HLA-B*1502-positieve patiënten aandacht worden geschonken aan het vermijden van het gebruik van geneesmiddelen die zijn geassocieerd met SJS/TEN, waaronder fenytoïne, wanneer alternatieve therapieën net zo beschikbaar zijn.

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.

Uit gegevens in de literatuur komt naar voren dat de combinatie van fenytoïne, craniale bestraling en de geleidelijke reductie van de hoeveelheid corticosteroïden mogelijk is geassocieerd met het ontstaan van erythema multiforme en/of Stevens-Johnson syndroom en/of een toxische epidermale necrolyse. In deze gevallen dient men voorzichtig te zijn bij het gebruik van chemisch structureel vergelijkbare producten (zoals barbituraten, succinimiden, oxazolidinediones en andere vergelijkbare stoffen).

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 metabolisatoren 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.

Angio-oedeem

Angio-oedeem werd gemeld bij patiënten behandeld met fenytoïne. De behandeling met fenytoïne dient onmiddellijk te worden gestaakt indien zich symptomen voordoen van angio-oedeem, zoals zwelling van het gelaat, de periorale, of de bovenste luchtwegen (zie rubriek 4.8).

Leverletsel

De lever is de belangrijkste plaats van biotransformatie van fenytoïne.

Gevallen van acute levertoxiciteit, waaronder zeldzame gevallen van acuut leverfalen, zijn gemeld met fenytoïne. Deze incidenten treden meestal op binnen de eerste 2 maanden van de behandeling en kunnen in verband worden gebracht met HSS/DRESS (zie rubriek 4.4). Patiënten met een leverfunctiestoornis, oudere patiënten of ernstig zieken kunnen vroege tekenen van toxiciteit vertonen.

Het klinisch verloop van acute fenytoïnehepatotoxiciteit varieert van direct herstel tot fatale afloop. Bij deze patiënten met acute hepatotoxiciteit dient het gebruik van fenytoïne onmiddellijk te worden gestaakt en mag het niet opnieuw worden toegediend.

Het risico op hepatotoxiciteit en andere overgevoeligheidsreacties op fenytoïne kan hoger zijn bij patiënten met een zwarte huidskleur.

Vanwege een toegenomen fractie van ongebonden fenytoïne bij patiënten met een nier- of leverziekte of bij patiënten met hypoalbuminemie dienen de totale plasmaconcentraties van fenytoïne met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Bij patiënten met hyperbilirubinemie kan de concentratie ongebonden fenytoïne toegenomen zijn. In deze patiëntenpopulaties kunnen concentraties ongebonden fenytoïne nuttiger zijn.

Hematopoëtisch systeem

Hematopoëtische complicaties, waarvan sommige fataal, zijn soms gemeld in verband met toediening van fenytoïne. Hiertoe behoorden trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytose en pancytopenie met of zonder beenmergsuppressie.

In een aantal meldingen wordt een verband gesuggereerd tussen fenytoïne en de ontwikkeling van lymfadenopathie (lokaal of gegeneraliseerd), waaronder benigne lymfeknoophyperplasie, pseudolymfoom, lymfoom en de ziekte van Hodgkin. Hoewel geen oorzakelijk verband is vastgesteld, geeft het optreden van lymfadenopathie de behoefte aan om een dergelijke aandoening te differentiëren van andere typen lymfeklierpathologie. Lymfeklierbetrokkenheid kan optreden met of zonder symptomen en tekenen die lijken op die van HSS/DRESS (zie rubriek 4.4). In alle gevallen van lymfadenopathie is follow-up-observatie gedurende een langere periode geïndiceerd en dient er alles aan gedaan te worden om controle op de aanvallen te bereiken met gebruikmaking van andere anti-epileptica.

Macrocytose en megaloblastische anemie zijn opgetreden, maar deze aandoeningen reageren meestal op behandeling met foliumzuur. Als foliumzuur aan de behandeling met fenytoïne wordt toegevoegd, kan een vermindering van de controle op aanvallen optreden.

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten moeten niet gebruikt worden tijdens de behandeling met Epanutin, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Epanutin (zie rubriek 4.5).

Hyperglycemie als gevolg van een remmende invloed op de insuline vrijgifte door fenytoïne, is gerapporteerd. Fenytoïne kan ook de serum glucose concentraties bij diabetici verhogen. Fenytoïne is niet geschikt voor de behandeling van aanvallen ten gevolge van hypoglycemie of andere metabole oorzaken. Bij nierinsufficiëntie, acute hepatitis en hypoalbuminemie kan het nodig zijn de dosis te verminderen.

Fenytoïne kan de PBI waarden doen dalen. Het kan ook lagere dan normaalwaarden opleveren in de dexamethason test. Fenytoïne kan een toename geven van glucose, alkalische fosfatase en gamma-GT. Het kan serum calcium en suikertesten beïnvloeden.

Fenytoïne kan absence-epilepsie en myoclonische epilepsie versnellen of verergeren.

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). Wanneer fenytoïne slechts kort wordt gebruikt (noodsituaties) is de mate van het risico voor de foetus niet bekend.

Epanutin dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, behalve wanneer dit klinisch noodzakelijk is. Indien mogelijk dient de vrouw te worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus dat geassocieerd is met het gebruik van fenytoïne tijdens de zwangerschap. In noodsituaties dient het risico op schadelijke effecten bij de foetus te worden beoordeeld in het licht

van het risico op status epilepticus of cardiale aritmieën voor zowel de foetus als de zwangere vrouw.

Bij een vrouw die zwanger kan worden dient te worden overwogen om vóór aanvang van de behandeling met fenytoïne een zwangerschapstest uit te voeren.

Door enzyminductie kan het gebruik van Epanutin leiden tot het falen van de therapeutische effecten van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Pediatrische patiënten

Kinderen die kort na fenytoïne-gebruik van de moeder worden geboren, dienen zorgvuldig onderzocht te worden op tekenen van hemorragische diathese; vitamine K is het aangewezen antidotum hiervoor.

Oplossingen van Epanutin mogen niet aan andere oplossingen worden toegevoegd vanwege het gevaar voor neerslaan van het vrije zuur.

Gelijktijdige toediening van fenytoïne en niet-nucleoside reverse-transcriptase-remmers, zoals delavirdine, nepiravine en efavirenz is niet aanbevolen vanwege de kans op verlies van virologische respons en vanwege de kans op het ontstaan van resistentie voor de klasse van de niet-nucleoside reverse-transcriptase-remmers.

Dit geneesmiddel bevat een aantal hulpstoffen waarvan bekend is dat ze een erkende werking of effect hebben. Deze zijn:

Ethanol

Dit geneesmiddel bevat 400,0 mg ethanol, 96 % per 5 ml oplossing.

Schadelijk voor patiënten die lijden aan alcoholisme.

De bloed alcohol concentratie (BAC) kan variëren op basis van de indicatie en de populatie; de volgende zijn slechts twee voorbeelden in het geval dit geneesmiddel wordt toegediend voor een status epilepticus noodsituatie:

- Een ladingsdosis van 15 mg/kg toegediend aan een volwassene van 70 kg leidt tot een blootstelling van 24 mg/kg ethanol, wat een stijging van de BAC kan veroorzaken van ongeveer 4,0 mg/100 ml.
- Een ladingsdosis van 20 mg/kg toegediend aan een kind van 25 kg leidt tot een blootstelling van 32 mg/kg ethanol, wat een stijging van de BAC kan veroorzaken van ongeveer 5,3 mg/100 ml.

Ter vergelijking: als een volwassene een glas wijn of 500 ml bier drinkt dan is de BAC waarschijnlijk 50 mg/100 ml.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten, kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit.

Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat 2,072 g propyleenglycol per 5 ml oplossing.

Bij een propyleenglycolgehalte van 1 mg/kg/dag bij baby's jonger dan 4 weken en 50 mg/kg/dag bij kinderen jonger dan 5 jaar kan gelijktijdige toediening van een substraat voor alcoholdehydrogenase zoals ethanol, met inbegrip van andere geneesmiddelen die propyleenglycol bevatten, ernstige bijwerkingen veroorzaken bij pasgeborenen en bijwerkingen bij kinderen jonger dan 5 jaar, en dient de voordelen/risicobalans op patiënt individuele basis te worden beoordeeld.

Op basis van de hoeveelheid propyleenglycol aanwezig in elke 5 ml Epanutin oplossing krijgt de pediatrische populatie 165,6 mg/kg propyleenglycol wanneer een 20 mg/kg fenytoïnedosis wordt toegediend voor de behandeling van status epilepticus (zie rubriek 4.2). Vanwege de specificiteit van de

pediatrische populatie kunnen bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan of 1 jaar oud de hieronder beschreven geselecteerde bijwerkingen optreden bij een drempelwaarde van 500 mg/kg/dag of lager (zie rubriek 4.8). De voordelen/risicobalans moet worden beoordeeld op patiënt individuele basis.

Propyleenglycol met een drempelwaarde van 50 mg/kg/dag kan extra risico's met zich meebrengen bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven en Epanutin mag daarom niet worden gebruikt bij deze populatie, tenzij andere behandelingen niet effectief zijn of niet worden verdragen (zie rubriek 4.6).

Langdurig gebruik van > 24 uur kan leiden tot propyleenglycoltoxiciteit (waaronder hemolyse, CZS-depressie, hyperosmolaliteit, melkzuuracidose en nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met reeds bestaande nier- en/of leverstoornissen of bij gelijktijdige toediening met een ander propyleenglycol-bevattend product of substraat van alcoholdehydrogenase. Patiënten moeten worden gecontroleerd op propyleenglycoltoxiciteit, met inbegrip het meten van beide de osmolaire- en anion-gap en/of het melkzuur.

Bij een propyleenglycol drempelwaarde van 50 mg/kg/dag is het noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

Uiteenlopende bijwerkingen (zie rubriek 4.8) zijn gemeld bij hoge doses of langdurig gebruik van propyleenglycol met een drempelwaarde van 500 mg/kg/dag.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 22,04 mg (0,96 mmol) natrium per 5 ml oplossing. Het bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml oplossing, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelinteracties

Fenytoïne wordt sterk gebonden aan serumplasmaeiwitten en is gevoelig voor competitieve verplaatsing. Fenytoïne wordt gemetaboliseerd door de hepatisch cytochroom (CYP) P450-enzymen CYP2C9 en CYP2C19 en is met name gevoelig voor remmende geneesmiddelinteracties vanwege het saturerbare metabolisme. Remming van het metabolisme kan significante stijgingen van de circulerende fenytoïneconcentraties veroorzaken en het risico op geneesmiddeltoxiciteit verhogen.

Fenytoïne is een krachtige inductor van hepatische geneesmiddelmetaboliserende enzymen, zoals CYP3A4, en kan de spiegel van door deze enzymen gemetaboliseerde geneesmiddelen verlagen.

Er zijn veel geneesmiddelen die de serumfenytoïneconcentraties kunnen verhogen of verlagen of waarop fenytoïne invloed kan hebben. Serumspiegelbepalingen voor fenytoïne zijn met name nuttig als mogelijke geneesmiddelreacties worden vermoed.

De meest voorkomende geneesmiddelinteracties worden hieronder genoemd.

Geneesmiddelen die de fenytoïneserumspiegels kunnen verhogen

Tabel 1 geeft een overzicht van de klassen geneesmiddelen die de fenytoïneserumspiegels kunnen verhogen.

Tabel 1 Geneesmiddelen die de fenytoïneserumspiegels kunnen verhogen

Geneesmiddelklassen	Geneesmiddelen in elke klasse (zoals)
Alcohol (acute inname)	
Analgetica/ontstekingsremmers	azapropazon fenylbutazon salicylaten
Anesthetica	halothaan
Antibacteriële stoffen	chlooramfenicol erytromycine isoniazide sulfadiazine sulfafenazol sulfamethizol sulfamethoxazol-trimethoprim sulfisoxazol sulfonamiden
Anti-epileptica	oxcarbazepine natriumvalproaat sultiam topiramaat
Antischimmelmiddelen/Antimycotica	amphotericine B fluconazol itraconazol ketoconazol miconazol voriconazol
Antineoplastische stoffen	capecitabine fluorouracil
Benzodiazepines/Psychotrope stoffen	chloordiazepoxide diazepam disulfiram methyfenidaat trazodon viloxazine
Calciumkanaalblokkers/Cardiovasculaire stoffen ^{31,32}	amiodaron diltiazem nifedipine ticlopidine
Cumarine anticoagulantia	bepaalde cumarinederivaten
H ₂ -antagonisten	cimetidine
HMG-CoA-reductaseremmers	fluvastatine
Hormonen	oestrogenen
Immunosuppressiva	tacrolimus
Orale hypoglykemische stoffen	tolbutamide
Protonpomprenners	omeprazol
Serotonineheropnameremmers (SSRI's)	fluoxetine fluvoxamine

Geneesmiddelen die de plasmaspiegels van fenytoïne kunnen verlagen

Tabel 2 geeft een overzicht van de klassen geneesmiddelen die de plasmaspiegels van fenytoïne kunnen verlagen.

Tabel 2 Geneesmiddelen die de plasmaspiegels van fenytoïne kunnen verlagen

Geneesmiddelklassen	Geneesmiddelen in elke klasse (zoals)
Alcohol (chronische inname)	
Antibacteriële stoffen	ciprofloxacine rifampine
Anti-epileptica	vigabatrine
Antineoplastische stoffen	bleomycine carboplatine cisplatine doxorubicine methotrexaat
Antiretrovirale stoffen	fosamprenavir nelfinavir ritonavir
Bronchodilatator	theofylline
Cardiovasculaire stoffen	reserpine
Foliumzuur	foliumzuur
Hyperglykemische stoffen	diazoxide
Sint-janskruid	sint-janskruid

De innametijden van fenytoïne- en calciumbevattende preparaten zoals antacida dienen te worden verspreid over de dag, om absorptieproblemen te voorkomen.

Gelijktijdig gebruik van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kan leiden tot een vermindering van de plasmaconcentraties van fenytoïne als gevolg van (lever)enzyminductie door sint-janskruid.

Fytotherapeutica die sint-janskruid bevatten dienen niet in combinatie met Epanutin gebruikt te worden. Het inductieve effect kan nog tenminste twee weken voortduren nadat de behandeling met sint-janskruid is gestaakt. Wanneer een patiënt al sint-janskruid gebruikt, dient de concentratie van het anti-epilepticum bepaald te worden en het gebruik van sint-janskruid te 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.

Gelijktijdig gebruik van nelfinavirtabletten (1250 mg tweemaal daags) en fenytoïnecapsules (300 mg eenmaal daags) in een klinische studie veroorzaakte een daling van een van de AUC-waarden van zowel totaal fenytoïne als vrij fenytoïne, met respectievelijk 29 en 28 %. Aangezien nelfinavir de plasmaspiegel van fenytoïne kan verlagen dienen de fenytoïneplasmaspiegels gecontroleerd te worden.

Geneesmiddelen die de serumspiegels van fenytoïne kunnen verhogen of verlagen

Tabel 3 geeft een overzicht van de klassen geneesmiddelen die de serumspiegels van fenytoïne kunnen verhogen of verlagen:

Tabel 3 Geneesmiddelen die de serumspiegels van fenytoïne kunnen verhogen of verlagen

Geneesmiddelklassen	Geneesmiddelen in elke klasse (zoals)
Antibacteriële stoffen	ciprofloxacine
Anti-epileptica	carbamazepine fenobarbital natriumvalproaat valproïnezuur
Psychotrope stoffen	fenothiazinen

Geneesmiddelen waarvan de serumspiegels en/of de effecten door fenytoïne kunnen worden veranderd

Tabel 4 geeft een overzicht van de klassen geneesmiddelen waarvan de serumspiegels en/of de effecten door fenytoïne kunnen worden veranderd.

Tabel 4 Geneesmiddelen waarvan de serumspiegels en/of de effecten door fenytoïne kunnen worden veranderd

Geneesmiddelklassen	Geneesmiddelen in elke klasse (zoals)
Antibacteriële stoffen	doxycycline rifampine tetracycline
Anticoagulantia	apixaban dabigatran edoxaban rivaroxaban warfarine
Anti-epileptica	carbamazepine fenobarbital lacosamide lamotrigine natriumvalproaat valproïnezuur
Antischimmelmiddelen	azolen itraconazol posaconazol voriconazol
Anthelmintica	albendazol praziquantel
Antineoplastische stoffen	teniposide
Antiplatelets	ticagrelor
Antiretrovirale stoffen	delavirdine efavirenz fosamprenavir indinavir lopinavir/ritonavir nelfinavir nepiravine ritonavir saquinavir
Bronchodilators	theofylline
Calciumkanaalblokkers/Cardiovasculaire stoffen	digitoxine digoxine disopyramide kinidine mexiletine nicardipine nimodipine nisoldipine verapamil
Corticosteroiden	
Cyclosporine	
Diuretica	furosemide
HMG-CoA reductaseremmers	atorvastatine fluvastatine simvastatine
Hormonen	oestrogenen orale anticonceptiemiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

Hyperglykemische stoffen	diazoxide
Neuromusculaire blokkers	alcuronium cisatracurium pancuronium rocuronium vecuronium
Opioïde analgetica	methadon
Orale hypoglykemische stoffen	chloorpropamide glyburide tolbutamide
Psychotrope stoffen/Antidepressiva	clozapine paroxetine quetiapine sertraline
Vitamine D	vitamine D
Foliumzuur	foliumzuur

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.

Interactie met eiwitbinding

Natriumvalproaat, tiagabine, sulfisoxazol, fenylbutazon en salicylaten kunnen de weefselverdeling en plasma-eiwitbinding van fenytoïne beïnvloeden, waardoor bij een lage fenytoïne-plasmaspiegel toch fenytoïne-intoxicatieverschijnselen kunnen optreden. Door fenytoïne kan de klaring van theofylline toenemen en die van fenobarbital afnemen, omdat de vrije ongebonden fractie van fenytoïne is toegenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in vruchtbare leeftijd en contraceptie

Fenytoïne mag alleen worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden als het potentiële voordeel zwaarder weegt dan het risico. Geef zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger kunnen worden indien mogelijk advies over andere langdurige behandelingsmogelijkheden na de acute behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden maar niet zwanger willen worden, dienen advies te krijgen over het gebruik van effectieve anticonceptie als na de acute behandeling de behandeling met fenytoïne wordt voortgezet. Fenytoïne kan ertoe leiden dat het therapeutische effect van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.5) wordt tenietgedaan.

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, die een frequentie van 2-3 % heeft. 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 anti-epileptica. 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.

Epanutin dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, behalve wanneer dit klinisch noodzakelijk is. Indien mogelijk dient de vrouw te worden geïnformeerd over het risico op potentiële schadelijke effecten bij de foetus.

In dierproeven is fenytoïne evenals de meeste andere anticonvulsiva teratogeen gebleken en beïnvloedt de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Indien een op fenytoïne ingestelde patiënte een zwangerschap overweegt dan wel zwanger geworden is, dienen de mogelijke gevaren van voortzetting van de therapie met fenytoïne te worden afgewogen tegen het therapeutische nut van het geneesmiddel (zie ook rubriek 4.4). In het algemeen is het niet gewenst tijdens de zwangerschap een anticonvulsieve therapie te staken. Waar mogelijk dient in de zwangerschap de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie.

Tijdens de zwangerschap kan bij een aantal patiënten een toename in aanvalsfrequentie optreden, omdat de farmacokinetiek van fenytoïne verandert. Periodieke plasmafenytoïne-bepalingen zijn dan ook noodzakelijk om zo nodig de dosering bij te stellen.

Foliumzuursuppletie wordt in dosering zoals gebruikelijk voor iedere zwangere vrouw aanbevolen. Om stollingsstoornissen bij de pasgeborene door mogelijke vitamine K deficiëntie te voorkomen, kan overwogen worden de moeder in de laatste weken van de zwangerschap vitamine K te geven (placentapassage is slecht). De pasgeborene dient direct post partum vitamine K toegediend te krijgen.

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden fenytoïne worden in de moedermelk uitgescheiden. Nadelige effecten op het kind zijn zeer zelden waargenomen. Bij normale therapeutische doseringen lijkt er geen bezwaar te zijn tegen borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij onderzoek bij dieren had fenytoïne geen directe invloed op de vruchtbaarheid.

Risico's gelinkt aan het propyleenglycol hulpstof

Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk. Epanutin mag bij deze populatie niet worden gebruikt, tenzij andere behandelingen niet effectief zijn of niet worden verdragen (zie rubriek 4.4).

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

Vanwege het bijwerkingenprofiel is het waarschijnlijk dat toediening van Epanutin bijwerkingen kan veroorzaken.

Epanutin heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten moeten worden geadviseerd geen voertuig te besturen of potentieel gevaarlijke machines te bedienen tot bekend is dat dit geneesmiddel geen invloed heeft op hun vermogen om deel te nemen aan deze activiteiten.

4.8 Bijwerkingen

De meest bekende toxische symptomen bij de intraveneuze toediening zijn cardiovasculaire collaps en/of depressie van het CZS. Hypotensie treedt op indien de stof te snel toegediend wordt. De toedieningssnelheid dient bij volwassenen niet hoger te zijn dan 50 mg per minuut en bij kinderen niet hoger dan 0,5-1,5 mg/kg per minuut of maximum 50 mg/minuut afhankelijk van welke dosering langzamer is. Bij neonaten dient de toedieningssnelheid niet hoger te zijn dan 0,5 mg/kg per minuut.

De ongewenste reacties die zijn waargenomen zijn in een enkele lijst hieronder weergegeven,

gerangschikt naar klasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Als een ongewenste reactie in verschillende frequenties in klinische studies is waargenomen, is deze ondergebracht bij de hoogst gerapporteerde frequentie.

Aanvullende bijwerkingen die gemeld zijn in post-marketing onderzoek, worden opgenomen in onderstaande lijst met frequentie 'Niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Haematopoëtische complicaties, soms van fatale aard zijn een enkele keer gerapporteerd bij gebruik van fenytoïne. Hieronder vallen gevallen van megaloblastaire anemie (reagerend op foliumzuur suppletie), trombocytopenie, granulocytopenie, leukopenie, agranulocytose en pancytopenie met en zonder beenmergsuppressie. Erythrocytaire aplasie (pure red cell aplasia). Bij chronisch gebruik is neonatale hemorragische diathese waargenomen.
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Een overgevoeligheidssyndroom (waaronder kunnen vallen symptomen zoals arthralgie, 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). Angio-oedeem is gerapporteerd (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.
Endocriene aandoeningen	
Niet bekend	Bij chronisch gebruik zijn foliumzuurdeficiëntie, remming van de ADH-secretie en hyperglykemie waargenomen.
Zenuwstelselaandoeningen	
Niet bekend	Vertigo. Waargenomen zijn duizeligheid, hoofdpijn, ataxie, nystagmus, spraakstoornissen, apathie, afname van coördinatie, verwarring, slapeloosheid, hallucinaties, nervositas, voorbijgaande nervositeit, dystonie, paresthesie en somnolentie. Deze ongewenste verschijnselen verdwijnen na beëindiging van de therapie.
Niet bekend	Dyskinesie met inbegrip van chorea, tremor van de handen en asterixis, vergelijkbaar met die, welke kunnen ontstaan bij fenothiazines en andere

	neuroleptica.
Niet bekend	Bij chronisch gebruik is neuropathie waargenomen.
Oogaandoeningen	
Niet bekend	Bij chronisch gebruik zijn visusstoornissen waargenomen.
Hartaandoeningen	
Niet bekend	Asystolie/hartstilstand, bradycardie en hypotensie zijn waargenomen (zie rubriek 4.4).
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	Bij chronisch gebruik is moeilijke ademhaling waargenomen.
Maagdarmstelselaandoeningen	
Niet bekend	Braken, misselijkheid, constipatie. Smaakveranderingen.
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Acuut leverfalen, toxische hepatitis, ernstige leverbeschadiging.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend	(Zie ook rubriek 4.4): allergische verschijnselen zoals polyartropathie, koorts, pruritus en huid-erupties (waaronder potentieel levensbedreigende vormen als lupus erythematosus, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), toxische epidermale necrolyse (TEN), exfoliatieve dermatitis en Stevens-Johnson syndroom (SJS)). TEN en SJS komen zeer zelden voor. Bij chronisch gebruik is hypertrichosis waargenomen. Urticaria is gerapporteerd.
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Niet bekend	Vergroving van het gelaat, vergroting van de lippen, hyperplasie van het tandvlees en de ziekte van Peyronie. Bij chronisch gebruik is osteomalacie waargenomen. Er zijn meldingen van verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken in patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met fenytoïenatrium. Het mechanisme van de beïnvloeding van het botmetabolisme door Epanutin is niet bekend.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Niet bekend	Lokale irritatie, ontsteking, gevoeligheid, necrose en huiderosie zijn gemeld met of zonder extravasatie van intraveneuze fenytoïne. Oedeem, verkleuring en pijn distaal van de injectieplaats (beschreven als 'Purple Glove Syndrome') zijn ook gemeld (zie rubriek 4.4).
Onderzoeken	
Niet bekend	Afwijkende schildklierfunctietest

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingenprofiel van fenytoïne is over het algemeen vergelijkbaar bij kinderen en volwassenen. Zwelling van het tandvlees komt vaker voor bij pediatrische patiënten en bij patiënten met een slechte orale hygiëne.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dit geneesmiddel bevat propyleenglycol (zie rubriek 4.4) voor gebruik en bij een drempelwaarde van 500 mg/kg/dag is er melding gemaakt van uiteenlopende bijwerkingen bij hoge doses of langdurige gebruik van propyleenglycol zoals hyperosmolaliteit, melkzuuracidose; gestoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen; cardiotoxiciteit (aritmie, hypotensie); stoornissen van het centrale zenuwstelsel (depressie, coma, toevallen); respiratoire depressie; dyspneu; gestoorde leverfunctie; hemolytische reactie (intravasculaire hemolyse) en hemoglobininurie; of multiorgaanfalen.

Om die reden mogen doses hoger dan 500 mg/kg/dag bij kinderen > 5 jaar worden toegediend, maar moet dit van geval tot geval worden beoordeeld.

Bijwerkingen zijn doorgaans reversibel na afbouwen van propyleenglycol en, in ernstigere gevallen, na hemodialyse. Medische controle is noodzakelijk.

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 letale dosis bij volwassenen ligt tussen 2 g tot 5 g. De letale dosis bij kinderen is niet bekend. De belangrijkste initiële symptomen bij overdosering zijn nystagmus, ataxie en dysartrie. Andere symptomen zijn tremor, hyperreflexie, slaperigheid, letargie, wazig zien, misselijkheid en braken. Vervolgens wordt de patiënt comateus, de pupillen reageren niet op licht en hypotensie treedt op (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsdepressie en apnoe kunnen tot de dood leiden. De behandeling is symptomatisch, aangezien er geen antidotum bestaat.

Zuurstof, vasopressoren en beademing kunnen nodig zijn bij CZS-, ademhalings- en cardiovasculaire depressie. Plasmaferese kan overwogen worden. Indien dit niet mogelijk is, kan hemoperfusie toegepast worden. Totale exchange transfusie is gebruikt bij de behandeling van ernstige intoxicaties bij kinderen. Hemodialyse geeft geen klinisch relevante verhoging van de klaring van fenytoïne.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiepileptica (hydantoïne-derivaten), ATC-code: N03AB.

Het werkzame bestanddeel van Epanutin is het natriumzout van het antiepilepticum fenytoïne. Fenytoïne remt de geleiding van ectopisch elektrische activiteit in de hersenen en het hart. Wenselijke therapeutische serumconcentraties liggen tussen 10-20 µg/ml.

Fenytoïne heeft klasse IB anti-aritmische eigenschappen. De cellulaire mechanismen van fenytoïne die waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor het anti-aritmische effect van fenytoïne omvatten effecten op natriumkanalen in de celmembranen van hartspiercellen en Purkinjevezels.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fenytoïne is een zwak zuur en is beperkt oplosbaar in water, zelfs in het darmkanaal. Na intramusculaire toediening is de absorptie van fenytoïne trager dan na orale toediening. Dit is te verklaren door de slechte wateroplosbaarheid van de verbinding en de mogelijke kans tot neerslaan tijdens het injecteren.

Distributie

Het verdelingsvolume bedraagt ca. 65 % van het lichaamsgewicht. De plasma-eiwitbinding is ca. 90 %; bij nierinsufficiëntie kan deze dalen; bij hypoalbuminemie neemt de normale waarde (10 %) voor de niet gebonden fractie met 1 % toe voor elke 0,1 g daling van het serumalbuminegehalte onder 30 g/l. De concentraties in de hersenen en het plasma zijn ongeveer gelijk. Bloedconcentraties in de foetus zijn vergelijkbaar met die van de moeder. Kleine hoeveelheden worden in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ca. 24 uur, wanneer de plasmaconcentraties in het therapeutische bereik zijn. Daar fenytoïne het eigen metabolisme beïnvloedt d.m.v. autoinductie kan het enige weken duren voordat een steady state plasmaspiegel van fenytoïne is bereikt. Fenytoïne wordt voornamelijk gemetaboliseerd door Cytochroom-P (CYP) enzym 2C9 en in mindere mate door CYP 2C19 gemetaboliseerd. Omdat CYP2C9 (enzym snel verzadigd wordt, is de kinetiek van fenytoïne niet lineair. De halfwaardetijd neemt toe als de plasmaconcentraties zich in het toxisch bereik bevinden. Fenytoïne wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door parahydroxylering. Het voornaamste stofwisselingsproduct is 5-p-hydroxyfenyl-5-fenylhydantoïne (HPPH) dat als glucuronide wordt uitgescheiden. Fenytoïne ondergaat enterohepatische recirculatie. Er zijn geen farmacologisch actieve metabolieten bekend. Bij een aantal patiënten die met fenytoïne werden behandeld bleek fenytoïne langzamer dan normaal gemetaboliseerd te worden, hetgeen genetisch bepaald lijkt te zijn.

Eliminatie

Excretie vindt voornamelijk plaats in de urine, in de vorm van HPPH (als zodanig of geconjugeerd). Het wordt als onveranderd farmacon voor 5 % fecaal en voor 2 % renaal uitgescheiden.

Speciale populaties

Patiënten met een nier- of leverziekte: er is een toegenomen fractie van ongebonden fenytoïne bij patiënten met een nier- of leverziekte (zie rubriek 4.4).

Leeftijd: de klaring van fenytoïne neemt meestal af met de leeftijd (ongeveer 20 % minder bij patiënten ouder dan 70 jaar in vergelijking met de klaring bij patiënten van 20-39 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese

Twee-jaar carcinogeniciteitsstudies in muizen en ratten toonden een verhoogd aantal hepatocellulaire adenoma's aan in muizen, maar niet in ratten, bij voor mensen relevante concentraties. Deze knaagdier tumoren zijn van onbekende klinische betekenis.

Genetische toxiciteitsonderzoeken toonden aan dat fenytoïne niet mutageen is bij bacteriën of zoogdiercellen *in vitro*. Het is clastogeen *in vitro* maar niet *in vivo*.

Reproductie

Fenytoïne is teratogeen in ratten, muizen en konijnen. De meest voorkomende effecten zijn gespleten gehemelte, verkorte ledematen, nierdefecten en hydrocephalus. De postnatale ontwikkeling van rattenpups was verstoord wanneer deze gedurende het laatste deel van de zwangerschap en na geboorte via de moedermelk aan hoge doses fenytoïne werden blootgesteld.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water, propyleenglycol (E1520), natriumhydroxide (E524) en ethanol. De pH bedraagt ca. 12.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Oplossingen van Epanutin mogen niet aan andere oplossingen worden toegevoegd vanwege het gevaar voor neerslaan van het vrije zuur.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

- Zowel de onverdunde oplossing als verdunde infuusoplossing kunnen worden gebruikt zolang ze vrij zijn van troebeling of deeltjes.
- De verdunde infuusoplossing (fenytoïne plus fysiologische zoutoplossing) dient niet te worden gekoeld.
- Indien de onverdunde oplossing wordt gekoeld of bevroren kan een neerslag ontstaan: dit neerslag lost weer op bij kamertemperatuur waarna het produkt kan worden gebruikt.
- Een lichte gele verkleuring kan soms optreden; dit heeft geen invloed op de werkzaamheid. Oplossingen die troebel zijn of waarin neerslag aanwezig is, dienen niet gebruikt te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 kleurloze glazen injectieflacons die 5 ml oplossing bevatten. De injectieflacons zijn afgesloten met een grijze broombutyl rubberen stop en een aluminium-verzegeling met een afneembare polypropyleen-dop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor eenmalig gebruik.

Voor toediening per infuus dient parenterale fenytoïne verdund te worden in fysiologische zoutoplossing (zie rubriek 4.2).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Healthcare Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 10573

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 mei 1984

Datum van laatste verlenging: 9 mei 2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 28 mei 2024