


Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 1 van 19

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diphantoïne 250 mg/5 ml bevat 271,8 mg fenytoïne-natrium overeenkomend met 250 mg fenytoïne per 5 ml (50 mg/ml).

Hulpstof met bekend effect:

Elke 5 ml bevat eveneens 23 mg natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Diphantoïne 250 mg/5 ml is een heldere, kleurloze tot zeer lichtgele oplossing voor injectie met een pH van 11,2 (10,8-11,5).

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 reagerden 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) 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.

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 2 van 19

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.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er zijn onvoldoende gegevens voor gebruik bij patiënten met een ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient Diphantoïne 250 mg/5 ml 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 dient te geschieden als langzame intraveneuze bolus, waarbij de toedieningssnelheid niet hoger mag zijn dan 50 mg per minuut.

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.

Elke intraveneuze toediening van Diphantoïne 250 mg/5 ml dient te worden voorafgegaan en te worden gevolgd door een infusie van steriele fysiologische zoutoplossing via dezelfde veneuze katheter of injectienaald om lokale irritatie door de oplossing te voorkomen (zie rubriek 4.4).

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

Diphantoïne 250 mg/5 ml oplossing voor injectie mag niet met andere oplossing worden verdund. (zie rubriek 4.4 en 6.2).

4.3 Contra-indicaties

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 3 van 19

- 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
- patiënten met Adams-Stokes syndroom
- acute intermitterende porfyrie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Diphantoïne 250 mg/5 ml 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)

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 4 van 19

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

Diphantoïne 250 mg/5 ml kan zeldzame, ernstige huidgerelateerde bijwerkingen (SCARs) veroorzaken zoals acute gegeneraliseerde exanthemateuze 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 Diphantoïne 250 mg/5 te worden gestaakt.

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502	Pag. 5 van 19

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 Diphantoïne 250 mg/5 ml, mag de behandeling met Diphantoïne 250 mg/5 nooit meer worden hervat bij 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 corticosteroiden 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

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502	Pag. 6 van 19

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.

Gevalen 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 Diphantoïne 250 mg/5 ml, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Diphantoïne 250 mg/5 ml (zie rubriek 4.5).

Hyperglykemie als gevolg van een remmende invloed op de insulievrijgifte 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 hypoglykemie of andere metabole

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2502	Pag. 7 van 19

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.

Dit middel 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 dit middel 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 Diphantoïne 250 mg/5 ml 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 wordt 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.


Natrium

Dit geneesmiddel bevat 23 mg (1 mmol) natrium per 5 ml oplossing, overeenkomend met 1,15% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelinteracties

Fenytoïne wordt sterk gebonden aan serumplasma-eiwitten 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

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 8 van 19

satureerbare 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.

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.


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

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 9 van 19

Benzodiazepines/Psychotrope stoffen	chloordiazepoxide diazepam disulfiram methyfenidaat trazodon viloxazine
Calciumkanaalblokkers/Cardiovasculaire stoffen	amiodaron diltiazem nifedipine ticlonidine
Cumarine anticoagulantia	bepaalde cumarinederivaten
H ₂ -antagonisten	cimetidine
HMG-CoA-reductaseremmers	fluvastatine
Hormonen	oestrogenen
Immunosuppressiva	tacrolimus
Orale hypoglykemische stoffen	tolbutamide
Protonpompremmers	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 Diphantoïne 250 mg/5 ml

Diphantoine 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 10 van 19

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 fenytoïne capsules (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 rifampicine tetracycline
Anticoagulantia	Apixaban Dabigatran edoxaban rivaroxaban warfarine
Anti-epileptica	carbamazepine fenobarbital lacosaminde 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	
Cumarine-anticoagulantia	warfarine
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

Diphantoine 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 12 van 19

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, fenylobutazon 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 de 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.

Dit middel 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.

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 13 van 19

De kans op congenitale afwijkingen bij fenytoïne monotherapie is 2-3 maal verhoogd ten opzichte van een onbehandelde niet-epileptische vrouw. De afwijkingen staan bekend als het “foetaal hydantoïne syndroom”, bestaande uit craniofaciale afwijkingen, schisis, afwijkingen aan de distale falanges, groeivertraging en hartafwijkingen. Bovendien zijn er meldingen van een verminderde cognitieve ontwikkeling.

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.

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

Vanwege het bijwerkingenprofiel is het waarschijnlijk dat toediening van Diphantoïne 250 mg/5 ml bijwerkingen kan veroorzaken.


Diphantoïne 250 mg/5 ml 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 ($\geq 1/1.000$,

Diphantoine 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 14 van 19


<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, zijn 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. Bij chronisch gebruik is neonatale hemorragische diathese waargenomen. Erythrocytaire aplasie (pure red cell aplasia)
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	

Diphantoine 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 15 van 19

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	

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 16 van 19

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 bij patiënten die een langdurige behandeling ondergaan met fenytoïenatrium. Het mechanisme van de beïnvloeding van het botmetabolisme door Diphantoïne 250 mg/ 5ml 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.

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 dysarthrie. Andere symptomen zijn tremor, hyperreflexie, slaperigheid, lethargie, 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

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 17 van 19

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica (hydantoïnederivaten), ATC-code: N03AB02

Het werkzame bestanddeel van Diphantoïne is het natriumzout van het anti-epilepticum fenytoïne. Fenytoïne remt de geleiding van de ectopische elektrische activiteit in de hersenen en het hart. Wenselijke therapeutische serumconcentraties liggen tussen 10 en 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 enkele 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. 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).

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 18 van 19

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese

Twee-jaar carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten toonden een verhoogd aantal hepatocellulaire adenoma's aan bij muizen, maar niet bij ratten, bij voor mensen relevante concentraties. Deze kwaadaardige 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 bij 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

dinatriumedetaat
glycofurol
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Wegens het gevaar voor uitkristallisatie van fenytoïne, mag Diphantoïne 250 mg/ml niet te worden gemengd met andere medicamenten of oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Ampullen die troebel zijn of waarin neerslag aanwezig is dienen niet te worden gebruikt.


6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diphantoïne 250 mg/5 ml is verkrijgbaar in glazen ampullen van 5 ml (5 stuks in kartonnen doos).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Oplossingen die troebel zijn of waarin neerslag aanwezig is, dienen niet te worden gebruikt. Zie verder onder "4.2 Dosering en wijze van toediening".

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

Diphantoine 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie	RVG 11547	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2502 Pag. 19 van 19

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 11547

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juli 1986
Datum van laatste verlenging: 3 juli 2016

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 6 maart 2025