



DIPHANTOÏNE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 1 of 21

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

DIPHANTOÏNE 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie

Fenytoïne

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Diphantoïne 250 mg/5 ml en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Diphantoïne 250 mg/5 ml en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Fenytoïnenatrium, het werkzame bestanddeel van Diphantoïne 250 mg/5 ml, is een stof uit de groep van de anti-epileptica (hydantoïne-derivaten).

Diphantoïne 250 mg/5 ml wordt gebruikt bij epilepsie en hartritmestoornissen.

Diphantoïne 250 mg/5 ml wordt gebruikt bij de behandeling van een ernstige epileptische aanval (status epilepticus) na een inleidende behandeling met bijvoorbeeld de stof diazepam. Diphantoïne 250 mg/5 ml wordt ook gebruikt bij de behandeling van hartritmestoornissen, speciaal indien deze veroorzaakt zijn door het geneesmiddel digitalis en ze niet reageerden op andere behandelingen of als andere behandelingen niet werden verdragen.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft last van bepaalde ritme- of geleidingsstoornissen van het hart (sinus bradycardie, sino-atriaalblok, tweede- en derdegraads AV blok of Adams-Stokes syndroom).
- U heeft last van afwijkingen in de aanmaak van hemoglobine, een bestanddeel van bloed (acute intermitterende porfyrie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

- Het gebruik van Diphantoïne 250 mg/5 ml via intraveneuze weg is een noodprocedure. Derhalve wordt continue hartbewaking aangeraden. Zoals bij elke toediening van een medicament, dat het hartritme beïnvloedt, moet beademingsapparatuur aanwezig zijn.
- Bij een te snelle intraveneuze toediening kunnen veranderingen van hart- en ademhalingsfuncties optreden.
- Diphantoïne 250 mg/5 ml mag alleen via een intraveneuze injectie worden toegediend.



DIPHANTOÏNE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 2 of 21

- Beschadigingen van de huid en ontstekingen zijn waargenomen op de injectieplaats. Deze beschadigingen en ontstekingen kunnen variëren van lichte weekheid en gevoeligheid van de huid tot uitgebreide ontsteking met afsterven van de huid en in zeldzame gevallen noodzaak geven tot amputatie.
- Het gebruik van sommige middelen bij depressies (de zogenaamde tricyclische antidepressiva) kan een epileptische aanval uitlokken. De dosering van Diphantoïne 250 mg/5 ml moet dan worden aangepast.
- Verlaagde bloeddruk (hypotensie) en een plotselinge achteruitgang van de hartfunctie met hartritme stoornissen kunnen optreden. Oude of ernstig zieke patiënten hebben een verhoogd risico op deze verschijnselen.
- Irritatie en ontsteking van de wekedelen kan voorkomen op de plaats van injectie en ook bij toediening buiten het bloedvat.
- Vochtophopping, verkleuring van de huid en pijn naast de plaats van injectie kunnen voorkomen na een injectie met fenytoïne (Purple Glove Syndroom). Het syndroom kan zich pas een aantal dagen na de injectie ontwikkelen.
- Het overgevoeligheidssyndroom bij behandeling met geneesmiddelen tegen epilepsie (anti-epileptica) (Hypersensitivity Syndrome, HSS) is een zeldzaam, door geneesmiddelen veroorzaakt syndroom dat verschillende organen raakt (DRESS). Dit syndroom (HSS/DRESS) kan dodelijk zijn en komt voor bij sommige patiënten die middelen tegen epilepsie gebruiken. Het wordt gekenmerkt door koorts, uitslag, aandoening van de lymfeklieren (lymfadenopathie) en andere ziektes van verschillende organen, vaak de lever. Het mechanisme is onbekend. De tijdsduur tussen het eerste gebruik van het geneesmiddel en de symptomen bedraagt gewoonlijk 2-4 weken, maar er zijn gevallen gemeld bij personen die al 3 maanden of langer middelen tegen epilepsie (anti-epileptica) kregen.
- Patiënten die een hoger risico lopen op het ontwikkelen van dit syndroom (HSS/DRESS) zijn onder meer patiënten met een zwarte huidskleur, patiënten die bekend zijn met HSS in hun familie of die dit syndroom in het verleden hebben gehad en patiënten bij wie het immuunsysteem is onderdrukt.
- Diphantoïne 250 mg/5 ml kan zeldzame, ernstige bijwerkingen aan de huid veroorzaken zoals huidontsteking (dermatitis exfoliativa, lupus erythematosus), ernstige allergische reactie met hoge koorts, blaren op de huid, gewrichtspijnen en/of oogontsteking (bijv. syndroom van Stevens-Johnson (SJS)), afsterven van delen van de huid, als gevolg van ophoping van schadelijke stoffen (toxische epidermale necrolyse (TEN)) (zie rubriek 4), wat dodelijk kan zijn.
- De eerste tekenen van SJS of TEN zijn te zien op de romp en zien er uit als rode puntjes of ronde vlekken, vaak met blaren in het midden. Andere tekenen om in de gaten te houden zijn zweren in mond, keel, neus, geslachtsdelen en rode en gezwollen ogen. Deze potentiële levensbedreigende huidreacties gaan vaak samen met griepachtige symptomen. De huiduitslag kan verergeren tot wijd verspreide blaren en het afschilferen van de huid. Het hoogste risico van het optreden van deze ernstige huid reacties is in de eerste weken van de behandeling.
- Als er bij u huiduitslag of een van deze huidsymptomen ontstaat, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en vertel uw arts dat u dit middel gebruikt. Neem contact op met uw arts voordat u stopt met het gebruik van Diphantoïne 250 mg/5 ml.
- Als u Stevens-Johnson syndroom (SJS) of toxisch epidermale necrolyse (TEN) heeft ontwikkeld door het gebruik van fenytoïne, dan mag u nooit meer een behandeling met fenytoïne beginnen.
- Hoewel ernstige reacties aan de huid zonder waarschuwing kunnen optreden, moeten patiënten alert zijn op de symptomen en tekenen van huiduitslag, blaren, koorts en andere symptomen van overgevoeligheid, zoals jeuk. Wanneer kenmerkende symptomen of tekenen worden waargenomen, moet u uw arts onmiddellijk om advies vragen.
- Overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag en leververgiftiging komen zelden voor, maar zijn vaker gezien bij negroïde patiënten.
- Gevallen van zwelling in het gelaat, de mond (lip, tandvlees, tong) en nek die kunnen leiden tot levensbedreigende ademhalingsmoeilijkheden zijn gemeld bij patiënten behandeld met fenytoïne.



Wanneer u een van deze tekenen of symptomen vertoont, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

- Als u met straling wordt behandeld voor uw hoofd en tegelijkertijd het gebruik van corticosteroïden afbouwt, neem dan contact op met uw arts.
- Plantaardige producten die Sint Janskruid bevatten moeten niet gelijktijdig met Diphantoïne 250 mg/5 ml gebruikt worden aangezien de werkzaamheid van Diphantoïne 250 mg/5 ml kan afnemen.
- Fenytoïne kan de hoeveelheid suiker in het bloed bij diabetici en niet-diabetici verhogen.
- Fenytoïne is niet geschikt voor de behandeling van epileptische aanvallen ten gevolge van stofwisselingsafwijkingen.
- Bij nierafwijkingen en acute leverziekte kan het nodig zijn de dosis te verminderen.
- Als u een bloedtest moet laten doen laat dan uw arts weten dat u Diphantoïne 250 mg/5 ml gebruikt. Het gebruik van fenytoïne kan uitslagen van bloedtesten beïnvloeden.
- Kinderen die kort na fenytoïne-gebruik van de moeder worden geboren, moeten zorgvuldig onderzocht worden op tekenen van bloedingen.
- Oplossingen van Diphantoïne 250 mg/5 ml mogen niet aan andere oplossingen worden toegevoegd behalve aan fysiologische zoutoplossing.
- Als u een verminderde leverfunctie heeft, behoort tot de ouderen of ernstig ziek bent.
- Als u lijdt aan plotselinge leververgiftiging. U moet dan onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Als u het middel delavirdine (een middel tegen HIV) of andere geneesmiddelen uit de klasse niet-nucleoside reverse-transcriptase-remmers gebruikt.

Belangrijke informatie over mogelijke ernstige reacties

Een klein aantal mensen dat Diphantoïne 250 mg/5 ml gebruikt, krijgt een allergische reactie of een mogelijk ernstige huidreactie, die zich kunnen ontwikkelen tot ernstigere problemen als ze niet worden behandeld. U moet deze symptomen kennen zodat u erop kunt letten wanneer u Diphantoïne 250 mg/5 ml gebruikt.

Lees de beschrijving van deze symptomen in rubriek 4 van deze bijsluiter onder '*Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u na inname van dit medicijn één van de volgende symptomen ervaart, aangezien deze ernstig kunnen zijn*'.

Een klein aantal mensen, dat behandeld werd met anti-epileptica zoals fenytoïne, heeft ook gedachten gehad over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u op enig moment dergelijke gedachten heeft, neem dan direct contact op met uw arts.

Neem contact op met uw arts indien één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is, of dat in het verleden is geweest.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Diphantoïne 250 mg/5 ml nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor medicijnen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Bij het gelijktijdig gebruik van Diphantoïne 250 mg/5 ml en andere medicijnen kan er een wisselwerking tussen die middelen ontstaan, waarbij dosisaanpassing nodig kan zijn.

De volgende medicijnen of stoffen kunnen de werking van Diphantoïne 250 mg/5 ml beïnvloeden:

- Alcohol of chronisch alcoholgebruik.
- Analgetica (bepaalde pijnstillers bijv. azapropazon, fenylobutazon en salicylaten).
- Anestheticum (middel bij narcose bijv. halothaan).



- Antibacteriële middelen (middelen tegen infecties veroorzaakt door bacteriën bijv. chlooramfenicol, erytromycine, isoniazide, sulfadiazine, sulfamethizol, sulfamethoxazol-trimethoprim, sulfafenazol, sulfisoxazol, ciprofloxacine en rifampicine).
- Anti-epileptica (middelen tegen epilepsie bijv. oxcarbazepine, natriumvalproaat, sultiam, topiramataat, vigabatrin, carbamazepine, fenobarbital, tiagabine en valproïnezuur).
- Anti-mycotica (middelen tegen schimmelinfecties bijv. amfotericine B, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol en voriconazol).
- Antineoplastische middelen (middelen tegen kanker bijv. fluorouracil, capecitabine, bleomycine, carboplatin, cisplatin, doxorubicine en methotrexaat).
- Benzodiazepinen en antipsychotische middelen (kalmeringsmiddelen bijv. chloordiazepoxide, diazepam, disulfiram (gebruikt bij de behandeling van alcoholisme), fenothiazinen en methylfenidaat (middel om de hersenen te stimuleren)).
- Calciumantagonisten (middelen tegen verhoogde bloeddruk en hartritme stoornissen bijv. amiodaron, diltiazem, nifedipine, ticlopidine en reserpine).
- Coumarine anticoagulantia (middelen om de bloedstolling tegen te gaan).
- Middelen tegen maagzuurklachten bijv. cimetidine, omeprazol. Het tijdstip van inname van fenytoïne en calciumbevattende producten zoals sucralfaat bij maagzuurklachten moet op elkaar worden afgestemd.
- Statinen (middelen die het gehalte van lipiden verlagen bijv. fluvastatin).
- Hormonen (hormoonpreparaten bijv. vrouwelijke geslachtshormonen (oestrogenen)).
- Immunosuppressiva (middelen die het afweersysteem onderdrukken bijv. tacrolimus).
- Antidiabetische middelen (middelen tegen suikerziekte bijv. tolbutamide en diazoxide).
- Antidepressiva (middelen tegen neerslachtigheid (depressie) bijv. fluoxetine, fluvoxamine, trazodon en viloxazine).
- Antiretrovirale middelen (middelen tegen virussen bijv. fosamprenavir, nelfinavir en ritonavir).
- Xanthinenderivaten (middelen tegen astma bijv. theofylline).
- Foliumzuur.
- Sint Janskruid bevattende middelen.

De werking van de volgende middelen kan door Diphantoïne 250 mg/5 ml worden beïnvloed:

- Antibacteriële middelen (middelen tegen infecties veroorzaakt door bacteriën bijv. doxycycline, rifampicine en tetracycline).
- Anti-epileptica (middelen tegen epilepsie bijv. carbamazepine, lamotrigine, fenobarbital, natriumvalproaat en valproïnezuur).
- Anti-mycotica (middelen tegen schimmelinfecties bijv. azolderivaten, itraconazol, posaconazol en voriconazol).
- Anthelminthica (middel bij worminfecties bijv. albendazol en praziquantel).
- Antineoplastische middelen (middel gebruikt bij diverse vormen van kanker bijv. teniposide).
- Antiretrovirale middelen (middelen tegen virussen bijv. delavirdine, efavirenz, fosmeprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, nepiravine, ritonavir en saquinavir).
- Xanthinenderivaten (middelen tegen astma bijv. theofylline).
- Calciumkanaalantagonisten en cardiovasculaire middelen (middelen met een werking op het hart bijv. digitoxine, digoxine, disopyramide, mexilentine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, kinidine en verapamil).
- Corticosteroïden (ontstekingsremmende middelen).
- Coumarines (middelen om de bloedstolling tegen te gaan bijv. warfarine).
- Ciclosporine (middel ter voorkoming van het afstoten van orgaantransplantaten).
- Diuretica (plaspillen bijv. furosemide).
- Statinen (middelen die het gehalte van lipiden verlagen bijv. atorvastatine, fluvastatine en simvastatine).
- Oestrogenen (hormoonpreparaten, vrouwelijke geslachtshormonen) en orale anticonceptiva (middelen om zwangerschap te voorkomen die via de mond worden ingenomen).



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 5 of 21

- Antidiabetische middelen (middelen tegen suikerziekte bijv. diazoxide, chloorpropamide, glyburide en tolbutamide).
- Spierzenuwblokkerende middelen bijv. alcuronium, cisatracurium, pancuronium, rocuronium en vecuronium.
- Opioïde analgetica (middelen gebruikt bij verslaving bijv. methadon).
- Antipsychotica (middel tegen schizofrenie bijv. clozapine).
- Antidepressiva (middelen tegen neerslachtigheid (depressie) bijv. paroxetine, quetiapine en sertraline).
- Vitamine D.
- Foliumzuur.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Zwangerschap

Fenytoïne passeert de placenta bij mensen.

De kans op aangeboren afwijkingen als u alleen fenytoïne gebruikt is 2-3 maal verhoogd ten opzichte van een onbehandelde vrouw die geen epilepsie heeft. Deze afwijkingen (het zogenaamd foetaal hydantoïne syndroom) kunnen zijn: afwijkingen aan de schedel en het gelaat, lip-, kaak- en gehemertespleten, afwijkingen aan de handen, groeivertraging, hartafwijkingen en een verminderde verstandelijke ontwikkeling. Indien een op fenytoïne ingestelde patiënte zwanger wil worden dan wel zwanger is geworden, moeten de mogelijke gevaren voor het kind worden afgewogen tegen het nut van het product voor de moeder. In het algemeen is het niet gewenst om tijdens de zwangerschap te stoppen met de behandeling. Wel heeft het de voorkeur om tijdens de zwangerschap maar één middel tegen epilepsie te gebruiken.

Tijdens de zwangerschap kan bij een aantal patiënten een toename van de aanvalsfrequentie optreden. Periodiek bloedonderzoek om de fenytoïne spiegel te bepalen en de dosis eventueel bij te stellen is nodig. Bij zwangerschap slechts gebruiken na overleg met uw arts.

Het wordt aanbevolen om foliumzuur te gebruiken tijdens de zwangerschap. Vanwege mogelijke afwijkingen in de bloedstolling wordt ook aanbevolen om vitamine K te gebruiken in de laatste weken van de zwangerschap. Uw pasgeborene moet direct na de bevalling vitamine K toegediend krijgen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden maar niet zwanger willen worden, dienen advies te krijgen over het gebruik van effectieve anticonceptie tijdens de behandeling. Fenytoïne kan ertoe leiden dat het therapeutische effect van hormonale anticonceptiva wordt tenietgedaan (zie ook "*Gebruikt u nog andere medicijnen?*").

Borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een medicijn inneemt.

Kleine hoeveelheden fenytoïne worden uitgescheiden in de moedermelk. Nadelige effecten op het kind zijn zeer zelden waargenomen. Het is afhankelijk van uw Diphantoïne 250 mg/5 ml dosering of u borstvoeding mag geven. Daarom moet u contact opnemen met uw arts als u borstvoeding wilt geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

In verband met mogelijk optredende bijwerkingen moet na toediening van Diphantoïne 250 mg/5 ml voorzichtigheid in acht worden genomen bij het bedienen van machines of het besturen van een voertuig.

Als u last heeft van duizeligheid, stornissen bij het zien en/of coördinatieproblemen, bestuur dan geen voertuigen en/of bedien geen machines die opletten vereisen.

3. Hoe gebruikt u dit medicijn?



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 6 of 21

Algemene aanwijzingen

Uw arts zal u adviseren omtrent de juiste dosering en de duur van de behandeling. De beginndosis kan variëren afhankelijk van de ernst van de te behandelen aandoening.

De toediening moet bij voorkeur via een in een ader ingebrachte ("intraveneuze") katheter geschieden. De dosering van fenytoïne wordt op individuele basis bepaald. Hierbij worden bloedbepalingen verricht om de dosering zo te kiezen dat overdosering vermeden kan worden.

Raadpleeg uw arts of apotheker indien u bemerkt dat Diphantoïne 250 mg/5 ml te sterk of juist te weinig werkt.

Heeft u te veel van dit medicijn gebruikt?

Wanneer te veel Diphantoïne 250 mg/5 ml is toegediend, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of iemand van het verplegend personeel. Belangrijke vroege symptomen van overdosering zijn een onwillekeurig, ritmisch heen en weer bewegen van de oogbol (nystagmus), een gestoorde coördinatie, vooral bij het lopen (ataxie) en een gestoorde spraak. Vervolgens kan een verlaagde bloeddruk, een verzwakte ademhaling en coma intreden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u na inname van dit medicijn één van de volgende symptomen ervaart, aangezien deze ernstig kunnen zijn:

- **Diphantoïne 250 mg/5 ml kan een ernstige of levensbedreigende allergische overgevoeligheid veroorzaken, die van invloed kan zijn op uw huid of andere delen van uw lichaam zoals uw lever of uw bloedcellen.**

U kunt wel of geen huiduitslag krijgen als u dit soort overgevoeligheid krijgt. Misschien moet u in het ziekenhuis worden opgenomen of moet u stoppen met Diphantoïne 250 mg/5 ml. Neem direct contact op met uw arts als u een van de volgende verschijnselen krijgt:

- **huiduitslag**
- **galbulten**
- **koorts**
- **zwellings van de klieren die niet minder wordt**
- **zwellings van uw lip en tong**
- **gele verkleuring van uw huid of oogwit**
- **ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen**
- **ernstige vermoeidheid of zwakte**
- **onverwachte spierpijn**
- **veelvuldige besmettingen met bacteriën of virussen (infecties)**

Deze verschijnselen kunnen de eerste tekenen van een ernstige reactie zijn. Een arts moet u onderzoeken om te beslissen of u door moet gaan met het gebruik van Diphantoïne 250 mg/5 ml.

Bijwerkingen treden vooral op op het hart, de bloedvaten en op het centraal zenuwstelsel. Als Diphantoïne 250 mg/5 ml te snel wordt toegediend, treedt verlaging van de bloeddruk op.



Andere bijwerkingen die zijn gerapporteerd volgen in de lijst hieronder. Hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen is onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld), tenzij anders is aangegeven.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

- Complicaties in de aanmaak van bepaalde bloedcellen (haematopoëtische complicaties) soms fataal. Deze complicaties kunnen zijn:
 - Bloedarmoede (megaloblastaire anemie) als gevolg van een tekort aan foliumzuur. Dit kan worden behandeld met een foliumzuursupplement. Het foliumzuursupplement kan echter wel leiden tot verminderde controle op epileptische aanvallen.
 - Bloedafwijking (tekort aan bloedplaatjes) gepaard gaande met blauwe plekken en bloedingsneiging (trombocytopenie)
 - Bloedafwijking (tekort aan witte bloedlichaampjes) gepaard gaande met verhoogde gevoeligheid voor infecties (granulocytopenie)
 - Bloedafwijking (tekort aan witte bloedlichaampjes) gepaard gaande met verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie)
 - Zeer ernstige bloedafwijking (tekort aan witte bloedlichaampjes) gepaard gaande met plotselinge hoge koorts, heftige keelpijn en zweertjes in de mond (agranulocytose)
 - Vermindering van alle soorten bloedcellen (pancytopenie) met en zonder onderdrukking van het beenmerg (beenmergsuppressie)
 - Bij chronisch gebruik zijn langdurige bloedingen bij pasgeboren kinderen (neonatale hemorrhagische diathese) waargenomen

Immuunsysteemaandoeningen

- Een overgevoeligheidssyndroom (waaronder kunnen vallen verschijnselen zoals gewrichtspijn (artralgie), bloedafwijking met een verhoogd aantal witte bloedlichaampjes (eosinofilie), koorts, leverfunctiestoornissen, aandoening van de lymfeklieren (lymfadenopathie) of huiduitslag)
- Afwijkingen aan de huid en inwendige organen door een auto-immuunziekte (systemische lupus erythematosus)
- Aandoening van de slagaders gekenmerkt door zichtbare knobbels van de slagaders en algemene ziektesymptomen zoals koorts, fors gewichtsverlies, vermoeidheid, spierzwakte en algehele lusteloosheid (periarteritis nodosa)
- Afwijkingen in een bepaalde groep eiwitten in het bloed die te maken hebben met het afweersysteem van het lichaam (immunoglobuline afwijking)
- Algemene allergische reactie van het lichaam die binnen enkele minuten kan ontstaan en kan uitmonden in een anafylactische shock (sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke snelle pols, klamme huid, verminderd bewustzijn) door een plotselinge sterke vaatverwijding ten gevolge van ernstige overgevoeligheid voor bepaalde stoffen
- Ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van de nek, het gelaat of lippen.
- Zeldzame gevallen van toename in het aantal overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag en levertoxiciteit bij zwarte patiënten.

Endocriene aandoeningen

Bij langdurig gebruik zijn waargenomen:

- Bloedarmoede (tekort aan foliumzuur)
- Bloeddrukdaling en waterige urine (remming van de ADH-secretie)
- Een te hoog suikergehalte in het bloed (hyperglycemie)

Zenuwstelselaandoeningen

Bijwerkingen in het centraal zenuwstelsel komen vaak voor en zijn meestal afhankelijk van de ingenomen dosis.

- Duizeligheid, draaiduizeligheid (vertigo) hoofdpijn, coördinatieproblemen (ataxie) bijvoorbeeld dronkemansgang



- Ritmisch heen en weer bewegen van de oogbol (nystagmus)
- Spraakstoornissen
- Gebrek aan energie, initiatief en interesse (apathie)
- Afname van coördinatie, verwarring, slapeloosheid
- Waarnemen van dingen die er niet zijn (hallucinaties)
- (Voorbijgaande) zenuwachtigheid (nervositeit)
- Verstoring van de spierspanning (dystonie)
- Waarnemen van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie)
- Slaperigheid met een iets verlaagde bewustzijn (somnolentie)

Deze ongewenste verschijnselen verdwijnen na beëindiging van de behandeling.

- Bewegingsstoornis met trillingen van de handen en willekeurige bewegingen (dyskinesie)
- Bij langdurig gebruik is zenuwpijn (neuropathie) waargenomen.

Oogaandoeningen

- Bij langdurig gebruik zijn stoornissen in het zien (visusstoornissen) waargenomen.

Hartaandoeningen

- Hartstilstand, vertraagde hartslag (bradycardie) en verlaagde bloeddruk (hypotensie) zijn waargenomen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Bij langdurig gebruik is moeilijke ademhaling waargenomen.

Maagdarmstelselaandoeningen

- Misselijkheid, braken, verstopping (obstipatie/constipatie)
- Smaakveranderingen

Lever- en galaandoeningen

- Acute leverinsufficiëntie
- Ernstige vorm van geelzucht (toxische hepatitis) en ernstige leverbeschadiging

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Overgevoeligheidsverschijnselen zoals gewrichts- en spierklachten (polyartropathie), koorts, jeuk en huiduitslag (pruritus). Dit kunnen in uitzonderlijke gevallen tekenen zijn van:
 - Ernstige huidaandoeningen (zoals afwijkingen van de huid (lupus erythematosus)
 - Het loslaten van grote delen van de huid (toxische epidermale necrolyse (TEN))
 - Ernstige huidontsteking met verlies van opperhuid en haar (exfoliatieve dermatitis)
 - Een ernstige overgevoeligheidsreactie met (hoge) koorts, rode vlekken op de huid, gewrichtspijnen en/of oogontsteking (Stevens-Johnson syndroom (SJS))
 - Levensbedreigende huiduitslag die blaren veroorzaakt (kan de mond en tong bereiken)

TEN en SJS kunnen levensbedreigend zijn. Deze bijwerkingen komen **zeer zelden** voor.

Waarschuw uw arts onmiddellijk wanneer u deze bijwerkingen waarneemt.

- bij langdurig gebruik is overmatige haargroei (hypertrichosis) waargenomen.
- Netelroos.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

- Vergroving van het gelaat, vergroting van de lippen
- Overmatige groei van het tandvlees (hyperplasie)
- Een pijnlijke penis in erectie (ziekte van Peyronie)
- Bij langdurig gebruik is zacht worden van het been (osteomalacie) waargenomen



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 9 of 21

- Er zijn meldingen van botafwijkingen waaronder dunner worden van het bot (osteopenie, osteoporose) en botbreuken

Indien u langdurig met een middel tegen epilepsie (anti-epilepticum) wordt behandeld, u eerder osteoporose heeft gehad of indien u steroïden gebruikt moet u met uw arts overleggen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Een plaatselijke irritatie van de huid, ontsteking, gevoeligheid, zwart worden van de huid (necrose)
- Het afschilferen of afsterven van de huid zijn waargenomen.
- Vochtophoping, verkleuring van de huid en pijn naast de plaats van injectie (Purple Glove syndroom).

Effecten op medische onderzoeken

- Het gebruik van fenytoïne kan afwijkende resultaten van de schildklierfunctietest veroorzaken.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit medicijn niet als u ziet dat de oplossing troebel is of als u neerslag ziet.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stof in dit middel is fenytoïne. Diphantoïne 250 mg/5 ml bevat 271,8 mg fenytoïne-natrium overeenkomend met 250 mg fenytoïne (50 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn glycofurol, dinatriumedetaat en water voor injecties.

Hoe ziet Diphantoïne 250 mg/5 ml eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie is een heldere kleurloze/zwakgele oplossing. Diphantoïne 250 mg/5 ml is verkrijgbaar in ampullen van 5 ml. In een verpakking zitten 5 ampullen.



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 10 of 21

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Apotex Europe BV
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Voor informatie:

Apotex Nederland BV
Postbus 408
2300 AK Leiden
Nederland
Tel.nr.: 071 524 3100

Fabrikant:

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jaeger 214
22335 Hamburg
Duitsland

Het geneesmiddel is ingeschreven in het register onder:

RVG 11547 Diphantoïne 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in oktober 2020.



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 11 of 21

<----->
De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Verkorte SmPC DIPHANTOINE 250 mg/5 ml, oplossing voor injectie

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).

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.

Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van fenytoïne wordt op individuele basis ingesteld. Hierbij worden plasmaspiegelbepalingen verricht om de dosering zo te kiezen dat toxische spiegels ($> 20 \mu\text{g/ml}$) vermeden worden. Wenselijke therapeutische concentraties liggen gewoonlijk tussen 10 - 20 $\mu\text{g/ml}$.

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 $\mu\text{g/ml}$, 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. 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.



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 12 of 21

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 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

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. (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")

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 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

- *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 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.

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

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere hydantoïne-verbindingen of voor een van de hulpstoffen.
- sinus bradycardie
- sino-atriaal block
- tweede- en derdegraads AV-block
- patiënten met het Adam-Stokes syndroom
- acute intermitterende porfyrie

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.



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 13 of 21

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. Wekedelenirritatie 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)



DIPHANTOÏNE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 14 of 21

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 bijwerkingen (SCARs) veroorzaken zoals acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) (zie rubriek 4.8), dermatitis exfoliativa, lupus erythematosus, syndroom van Stevens-Johnson (SJS), en toxische epidermale necrolyse (TEN) en DRESS (zie HSS/DRESS verderop in deze rubriek), 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.

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 huiduitslag 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.



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 15 of 21

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.

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, oxazolinediones en andere vergelijkbare stoffen).

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.

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 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"). 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,



DIPHANTOÏNE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 16 of 21

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 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"). 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 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

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 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

Bij toediening aan een zwangere vrouw kan fenytoïne schade aan de foetus toebrengen. Prenatale blootstelling aan fenytoïne kan de risico's op congenitale misvormingen en andere nadelige gevolgen voor de ontwikkeling verhogen (zie rubriek 4.6). Het is niet bekend wat de omvang van het risico voor de foetus is wanneer het fenytoïne-gebruik van korte duur is (noodsituaties). Bij noodsituaties moet het risico op schade aan de foetus worden nagegaan met oog op het risico op ongecontroleerde aanvallen of aritmieën voor zowel de foetus als de zwangere vrouw.

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, neviravine 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.

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 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.

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 sulfamethizol sulfamethoxazol-trimethoprim sulfafenazol sulfisoxazol sulfonamiden
Anti-epileptica	oxcarbazepine natriumvalproaat sultiam topiramaat
Antischimmelmiddelen/Antimycotica	amphotericine B fluconazol itraconazol ketoconazol miconazol voriconazol
Antineoplastische stoffen	fluorouracil capecitabine



Benzodiazepines/Psychotrope stoffen	chloordiazepoxide diazepam disulfiram methyfenidaat trazodon viloxazine
Calciumkanaalblockers/Cardiovasculaire stoffen	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

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



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 om de dosering van het anti-epilepticum aan te passen.

Gelijktijdig gebruik van nelfinavirtabletten (1250 mg tweemaal daags) en fenytoïncapsules (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 fenytoïneplasma'spiegels 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
Anti-epileptica	carbamazepine lamotrigine fenobarbital natriumvalproaat valproïnezuur
Antischimmelmiddelen	azolen posaconazol voriconazol itraconazol
Anthelmintica	albendazol praziquantel



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 20 of 21

Antineoplastische stoffen	teniposide
Antiretrovirale stoffen	delavirdine efavirenz nepiravine fosamprenavir indinavir lopinavir/ritonavir nelfinavir ritonavir saquinavir
Bronchodilators	theofylline
Calciumkanaalblockers/Cardiovasculaire stoffen	digitoxine digoxine disopyramide mexiletine nicardipine nimodipine nisoldipine kinidine verapamil
Corticosteroïden	
Cumarine-anticoagulantia	warfarine
Cyclosporine	
Diuretica	furosemide
HMG-CoA reductaseremmers	atorvastatine fluvastatine simvastatine
Hormonen	oestrogenen orale anticonceptiemiddelen
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

Interactie met eiwitbinding.

Natriumvalproaat, tiagabine, sulfisoxazol, fenylobutazon en salicylaten kunnen de weefselverdeling en



DIPHANTOINE 250 mg/5 ml

RVG 11547

Version 2020_05

Module 1.3.1.3

PIL

Page 21 of 21

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.

FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

- dinatriumedetaat
- glycofurol
- water voor injecties

Gevalen van onverenigbaarheid

Wegens het gevaar voor uitkristallisatie van fenytoïne, dienen oplossingen van Diphantoïne niet te worden gemengd met andere medicamenten.

Houdbaarheid

5 jaar

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.

Aard en inhoud van de verpakking

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

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 "Dosering en wijze van toediening".

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden