

Samenvatting van de productkenmerken

1. Naam van het geneesmiddel

Fenytoïnesuspensie 15 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per flacon 250 ml: Fenytoïne 3,75 g. De suspensie heeft een concentratie van 15 mg/ml fenytoïne.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Suspensie voor oraal gebruik

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Fenytoïne is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 1 maand bij:

- Verschillende vormen van epilepsie
- Aritmieën

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van fenytoïne dient op individuele basis te worden ingesteld. De therapeutische serumconcentratie van totaal fenytoïne is 8-20 mg/l en die van de vrije concentratie 0,5-2 mg/l. De onderhoudsdosering dient met kleine stappen verhoogd te worden en op geleide van het effect en de serumconcentratie.

Volwassenen

Epilepsie:

Oraal: aanvankelijk 69 mg 2x per dag, dosering elke 7-10 dagen verhogen met 46 mg of met kleinere stappen. Onderhoudsdosering 92 mg 2-4x per dag.

Aritmieën:

Oraal: 920 mg op dag 1, 276-552 mg op dag 2 en 3, onderhoudsdosering 184-368 mg per dag in 1-4 doses;

Pediatrische patiënten

Epilepsie:

Oraal: kinderen ouder dan 10 jaar 4-5 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 2-3 doses, kinderen 2-10 jaar 6-10 mg/kg per dag in 2-3 doses en kinderen 1 maand tot 2 jaar 10-15 mg/kg per dag in 2-3 doses.

Aritmieën:

Oraal: kinderen van 1 maand tot 2 jaar, startdosering: 15 mg/kg/dag in 3 doses.

Onderhoudsdosering: Op geleide van spiegel 8 - 12 mg/kg/dag in 2 - 3 doses.

Oraal: kinderen van 2 jaar tot 18 jaar, startdosering: 15 mg/kg/dag in 2 - 3 doses.

Onderhoudsdosering: 4 - 6 mg/kg/dag in 2 - 3 doses.

Behandeling door of na overleg met een kinderarts-specialist (kindercardioloog) die ervaring heeft met gebruik van fenytoïne voor deze indicatie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acute porfyrie
- Bloedbeeldafwijkingen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden voor patiënten met in de anamnese:

- Acute hepatitis
- G6PD-deficientie
- Myasthenie
- Leverfunctiestoornissen
- Syndroom van Dravet
- Porphyria cutanea tarda
- Hypotensie en ernstige hartinsufficiëntie
- Brugada-syndroom. Gebruik van fenytoïne kan leiden tot een afwijkend ECG, pas alleen toe na overleg met een cardioloog.

Niet combineren met sondevoeding omdat hierdoor de concentratie fenytoïne af kan nemen. De sondevoeding dient gestaakt te worden 2 uur voor en 2 uur na de toediening van fenytoïne via de sonde. Controleer de bloedspiegel bij starten, afbouwen en beëindigen sondevoeding vanwege onvoorspelbare absorptie van fenytoïne.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen

Fenytoïne induceert CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, P-gp en UGTUridinedifosfaat glucuronosyltransferase.

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.

Substraten van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4.

Fenytoïne induceert onder andere CYP2C, CYP2C19 en CYP3A4. De plasmaspiegel van geneesmiddelen gemetaboliseerd door een van deze enzymen kan hierdoor afnemen. Het enzym inducerend effect is na enkele dagen merkbaar. Na staken van fenytoïne kan het enzym inducerend effect tot enkele weken aanhouden.

Deze geneesmiddelen zijn:

Categorie	Geneesmiddelen
Anti-epileptica	lamotrigine, topiramaat, zonisamide, perampanel
Immunosuppressiva / middelen die afweer onderdrukken	ciclosporine, tacrolimus, everolimus, temsirolimus, sirolimus, voclosporine
Bloedstolling / anticoagulantia	dabigatran, edoxaban, acenocoumarol, fenprocoumon, apixaban, rivaroxaban, ticagrelor
Opioïden / pijnstilling	methadon, fentanyl, oxycodon
Antidepressiva / angst	sertraline, mirtazapine, buspiron
Antipsychotica	aripiprazol, broomperidol, cariprazine, clozapine, haloperidol, quetiapine, risperidon, sertindol, brexpiprazol, lurasidon
Luchtwegmiddel / benauwdheid	theofylline
Kanker / oncologie	abirateron, relugolix, irinotecan, gefitinib, imatinib, lapatinib,

Categorie	Geneesmiddelen
	pazopanib, tyrosinekinaseremmers (acalabrutinib, afatinib, avapritinib, axitinib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, capmatinib, ceritinib, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, entrectinib, erlotinib, fedratinib, gilteritinib, ibrutinib, larotrectinib, lorlatinib, midostaurine, nilotinib, neratinib, nintedanib, osimertinib, pemigatinib, pirtobrutinib, ponatinib, quizartinib, ruxolitinib, selpercatinib, selumetinib, sorafenib, sunitinib, zanubrutinib), CDK4- en CDK6-remmers (abemaciclib, palbociclib, ribociclib), panobinostat, olaparib, tamoxifen (actieve metaboliet)
Hartaandoeningen / ritmestoornissen	ivabradine, digoxine, disopyramide, kinidine, mexiletine, verapamil
HIV-middelen	cabotegravir, maraviroc, dolutegravir, efavirenz, etravirine, nevirapine, rilpivirine, cobicistat, raltegravir, doravirine, HIV-proteaseremmers (atazanavir, darunavir, fosamprenavir), fostemsavir, lenacapavir
Hepatitis C-middelen	sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, voxilaprevir, elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir
Slaapmiddelen / sedativa	midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclon
Antibiotica	doxycycline, bedaquiline, eravacycline
Antischimmelmiddelen / azolen	caspofungine, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, isavuconazol, voriconazol
CMV-middelen	letermovir, maribavir
Cholesterolverlagers	simvastatine, atorvastatine
Corticosteroïden / bijnierschorschormonen	dexamethason, prednisolon, prednison, hydrocortison, methylprednisolon, fludrocortison, deflazacort, cortison
Schilddkliermiddelen	thyreomimetica
Middelen tegen misselijkheid / anti-emetica	fosaprepitant, netupitant
Hormonale anticonceptiva	pil, pleister, vaginale ring, minipil (desogestrel), implantaten (etonogestrel), noodanticonceptie (levonorgestrel, ulipristal)
Overige / diverse middelen	ebastine, guanfacine, finerenon, fesoterodine, ivacaftor, ivosidenib, macitentan, mefloquine, mifepriston, tofacitinib, upadacitinib, tolvaptan, venetoclax, duvelisib

Toename fenytoïne:

De concentratie stijgt door amiodaron (daarnaast kan fenytoïne de amiodaronconcentratie verlagen), capecitabine, cenobamaat (daarnaast kan fenytoïne de cenobamaatconcentratie verlagen, dit is niet relevant), cimetidine, cotrimoxazol, VKA's, disulfiram, esomeprazol, felbamaat, fenylobutazon, fluconazol, fluorouracil, fluoxetine, fluvoxamine, isoniazide (vooral bij langzame acetyleerders), omeprazol, stiripentol, sulfadiazine, sultiam, tegafur, itraconazol, posaconazol, voriconazol en trimethoprim.

Afname fenytoïne:

De concentratie daalt door rifampicine, ritonavir en mogelijk theofylline.

De instelling op fenytoïne kan tijdelijk worden beïnvloed tijdens bepaalde chemotherapeutische behandelingen (bleomycine, carmustine, carboplatine, cisplatine, cyclofosfamide, dacarbazine, doxorubicine, etoposide, mercaptopurine, methotrexaat ('high dose'), teniposide, vinblastine, vincristine), met als mogelijk gevolg een te lage fenytoïneconcentratie.

Andersom kan de concentratie van cyclofosfamide, etoposide, methotrexaat, teniposide en vincristine dalen door fenytoïne. Dit 'omgekeerde effect' op het oncolyticum is echter ondergeschikt aan het effect op fenytoïne.

De concentratie kan dalen door foliumzuur; dit is vooral waargenomen bij een foliumzuurdosering van 1-15 mg per dag.

Valproïnezuur

Het effect van valproïnezuur kan afnemen. Het effect van valproïnezuur op de fenytoïneconcentratie is onvoorspelbaar, deze kan toenemen of afnemen of gelijk blijven.

Gelijktijdige toediening van fenytoïne en valproaat is in verband gebracht met een verhoogd risico op valproaat-geassocieerde hyperammonie. Patiënten die gelijktijdig met deze twee geneesmiddelen worden behandeld, dienen te worden gemonitord op verschijnselen en symptomen van hyperammonie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij gebruik tijdens de zwangerschap is het risico op aangeboren afwijkingen ong. 7%. Fenytoïne kan schisis, hartafwijkingen, afwijkingen aan de ledematen, urogenitale afwijkingen zoals hypospadie, dysmorphe gezichtskenmerken en groeistoornissen veroorzaken bij het kind. Ook langetermijneffecten zoals verminderd cognitief functioneren zijn gemeld. Daarnaast kan fenytoïne vitamine K-deficiëntie met als gevolg stollingsstoornissen veroorzaken. 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. Foliumzuursuppletie wordt in dosering zoals gebruikelijk voor iedere zwangere vrouw aanbevolen.

Het risico op aangeboren afwijkingen moet zorgvuldig door een neuroloog worden afgewogen tegen het risico van het stoppen van fenytoïne tijdens de zwangerschap.

Door veranderende kinetiek kunnen de spiegels van fenytoïne verlaagd zijn tijdens de zwangerschap. Regelmatige controle van de plasmaspiegel bij de moeder wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Fenytoïne gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Kan worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding. Veiligheidshalve is controle op sufheid en slecht drinken nodig.

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 gebruiken

Fenytoïne heeft in de therapeutische dosering een ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Autorijden wordt ontraden tot 1 jaar na start van de therapie.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen van fenytoïne. Binnen de systeem/ orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Onbekend	Beenmergdepressie, agranulocytose, lymfadenopathie, neonatale hemorragische diathese, trombocytopenie, aplastische anemie, megaloblasten anemie, macrocytose zonder anemie, eosinofilie, leukocytose, leukopenie, pancytopenie splenomegalie, acute aanval van porfyrie
Immuunsysteemaandoeningen	Onbekend	Overgevoeligheidsreacties zoals: artralgie, systemische lupus erythematosus, periarteritis nodosa, immunoglobuline afwijkingen, anafylaxie en anafylactoïde reacties, angio oedeem, exfoliatieve dermatitis, erythema exsudativum multiforme, leukocytose, splenomegalie, hepatomegalie en anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS) en toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Onbekend	Hyperglykemie, foliumzuurdeficiëntie, vitamine D deficiëntie, hypocalciëmie
Psychische stoornissen	Onbekend	Nervositeit, hallucinaties, apathie
Zenuwstelselaandoeningen	Onbekend	Spraakstoornissen, duizeligheid, ataxie, nystagmus, dystonie, paresthesie, verwardheid, tremor van de handen, somnolentie, neuropathie, coordinatiestoornissen
Oogaandoeningen	Onbekend	Visusstoornissen
Cardio-vasculaire aandoeningen	Onbekend	Asystolie, bradycardie en

Systeem /orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		hypotensie. Cardiotoxische reacties, atrioventriculaire geleidingstijd verlenging, ventriculaire fibrillatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Onbekend	Moeilijke ademhaling
Maagdarmstelselaandoeningen	Onbekend	Misselijkheid, braken, obstipatie, tandvleeshyperplasie, smaakstoornissen
Lever- en galaandoeningen	Onbekend	Hepatomegalie, leverinsufficiëntie, leverafwijkingen, hepatitis
Huid- en erhuidaandoeningen	Onbekend	Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), lupus erythematosus, exfoliatieve dermatitis, erythema exsudativum multiforme, huidreacties, huiduitslag, pruritus, huidrupties, hypertrichose, vergroving van het gelaat en de lippen, jeuk, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Onbekend	Polyartropatie, artralgie, osteomalacie, verminderde minerale botdichtheid, osteopenie, osteoporose, botbreuken
Nier- en urinewegaandoeningen	Onbekend	Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onbekend	Ziekte van Peyronie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onbekend	Koorts
Onderzoeken	Onbekend	Immunoglobuline abnormaal, verhoogd Gammaglutamyl-transferase, schildklierfunctie abnormaal, remming van vrijkomen van anti-diuretisch hormoon (ADH), verhoogd alkalisch fosfatase, ASAT verhoogd, ALAT verhoogd

Gastro-intestinale bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en obstipatie, kunnen optreden. Dit is te voorkomen door inname tijdens of na het eten. Ook kan het geleidelijk verhogen van de dosering de kans op deze bijwerkingen verminderen.

Tandvleeshyperplasie kan voorkomen bij chronisch gebruik, vooral bij kinderen en adolescenten. Dit is te verminderen door goede mondhygiëne.

Bij chronisch gebruik kunnen afwijkingen in het bloedbeeld optreden, zoals beenmergdepressie, agranulocytose, lymfadenopathie, neonatale hemorragische diathese, trombocytopenie, aplastische anemie, megoblastaire anemie, macrocytose zonder anemie, erythrocytaire aplasie, leukopenie en pancytopenie met of zonder beenmergdepressie. Dit kan worden behandeld met foliumzuur.

Het 'anticonvulsant hypersensitivity syndrome' (AHS), een overgevoeligheidssyndroom, treed zelden op in de vorm van een multi-orgaansyndroom. Gevallen met fatale afloop zijn gemeld. Kenmerken hiervan zijn koorts, huiduitslag, lymfadenopathie en andere multi-orgaanpathologieën, met name leverfunctiestoornissen. Het treedt meestal op na 2-4 weken, maar het kan ook na 3 of meer maanden optreden.

DRESS ('Drug Rash with Eosinophilic and Systemic Symptoms') is een ernstig overgevoeligheidssyndroom met huiduitslag, koorts, eosinofilie en vergroting van lymfeknopen, waarbij interne organen zijn betrokken. Het risico op DRESS is hoger bij negroïde patiënten, bij DRESS in de (familie)anamnese en bij patiënten van wie het immuunsysteem is onderdrukt. Bij het optreden van DRESS moet de behandeling worden gestaakt.

Het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse zijn tevens zelden gemeld. Ze treden met name op in de eerste behandelingsweken en lijken vooral op te treden bij gebruik van fenytoïne in combinatie met craniale bestraling en geleidelijk afbouwen van corticosteroïden. Het risico op het syndroom van Stevens-Johnson is bovendien verhoogd bij Han Chinese en Thaise patiënten met HLA-B*1502 allel. Bij het optreden van syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse dient de behandeling te worden gestaakt en mag deze niet meer worden hervat.

Bij mildere vormen van overgevoeligheidsreacties, zoals huiduitslag die op mazelen lijkt, kan de therapie worden hervat nadat de huiduitslag volledig is verdwenen. Indien de huiduitslag terugkeert, mag fenytoïne niet meer worden gebruikt.

Bij een hoge dosering kunnen cerebrale stoornissen optreden zoals spraakstoornissen, duizeligheid, ataxie, nystagmus, verwardheid, tremor van de handen en slaperigheid. Deze treden meestal op bij plasmaconcentraties hoger dan 20 mg/l. Bij het verlagen van de dosering verdwijnen deze bijwerkingen binnen enkele dagen.

Bij chronisch gebruik kan neuropathie optreden.

Het remt de afgifte van ADH bij syndromen met een verhoogde ADH-secretie.

Hypocalciëmie en osteomalacie kunnen optreden door een verhoogde klaring van vitamine D. Bij langdurige behandeling kunnen verminderde botdichtheid, osteopenie, osteoporose en botbreuken optreden.

Asystolie, bradycardie en hypotensie kunnen optreden. Ernstige cardiotoxische reacties, atriale en ventriculaire geleidingsstoornissen en ventrikelfibrilleren treden vooral op bij ouderen of ernstig zieke patiënten.

Kan een aanval van acute porfyrie uitlokken.

Fenytoïne kan absences en myoklone aanvallen verergeren.

Bij instabiele myasthenie kunnen klachten, zoals algemene spierzwakte, dubbelzien, omlaaghangen van het bovenste ooglid, slik- en kauwproblemen en ademhalingsmoeilijkheden, verergeren.

Bij G6PD-deficiëntie kan acute hemolyse optreden en kan chronische anemie verergeren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om 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

Toxische effecten kunnen worden verwacht vanaf een totale plasmaconcentratie van 20-25 mg/l (een vrije concentratie >2-2,5 mg/l) bij volwassenen. Ernstige toxische effecten (coma) zijn beschreven vanaf een plasmaconcentratie van 50 mg/l en overlijden vanaf 70 mg/l. De belangrijkste initiële symptomen bij overdosering zijn nystagmus, ataxie en dysarthrie. Vervolgens verergeren deze symptomen, waarbij ook tremoren, convulsies en aritmieën kunnen ontstaan, en kan de patiënt comateus worden. 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. Intermitterende hemodialyse kan overwogen worden. Indien dit niet mogelijk is, kan hemoperfusie toegepast worden.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, ATC-code: N03AB02.

Werkingsmechanisme

Fenytoïne is een anti-epilepticum. Anti-epileptica onderdrukken bij epilepsie de aanvallen die veroorzaakt worden door een overmatige ontlading van neuronen in de cerebrale cortex. De exacte werking van fenytoïne bij epilepsie is niet bekend. De anticonvulsieve werking berust waarschijnlijk op rechtstreekse beïnvloeding van de spanningsafhankelijke natriumkanalen. De natriumkanalen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan en de voortplanting van actiepotentialen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fenytoïne wordt goed geabsorbeerd. De C_{max} wordt na orale toediening na 2-3 uur bereikt. De zuurgraad in de maag kan de snelheid en de mate van absorptie beïnvloeden. Voedsel kan de absorptie van fenytoïne beïnvloeden: de C_{max} wordt later bereikt, de hoeveelheid die wordt geabsorbeerd, is echter groter.

Distributie

Vanwege enzyminductie van het eigen metabolisme kan het enkele weken duren voordat de 'steady state'-plasmaconcentratie wordt bereikt. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 90%; bij lever- of nierfunctiestoornis is deze aanmerkelijk lager.

Biotransformatie

Fenytoïne wordt voor ongeveer 90% door CYP2C9 en in mindere mate door CYP2C19 gemetaboliseerd, waarbij een inactieve metaboliet ontstaat. fenytoïne doorloopt de enterohepatische kringloop.

Eliminatie

Bij therapeutische dosering wordt ongeveer 2% in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden en 5% met de feces.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is ong. 24 uur, wanneer de plasmaconcentratie in het therapeutisch bereik is.

Bij patiënten ouder dan 70 jaar is de klaring ong. 20% lager.

Vanwege de niet-lineaire kinetiek kan een kleine verhoging van de dosis een sterke stijging van de plasmaconcentratie veroorzaken.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aluminium magnesiumsilikaat
Natriumcarboxymethylcellulose
Methylparabeen
Citroenzuur monohydraat
Siliciumdioxide
Suikerstroop
Essence Frambozen
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

1 maand

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Bewaren beneden 25 °C, niet in de koelkast of vriezer

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon van 250 ml. Er zitten 2 flacons in een verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

7. Fabrikant

Apotheek Spaarne Gasthuis
Boerhaavelaan 24
2035 RC Haarlem

8. Datum van herziening van de tekst

Maart 2026