

## INFORMATION POSOLOGIQUE

# **Pr PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP**

50 mg/mL

**STÉRILE**

**Agent anticonvulsivant**

SteriMax Inc.  
2770 Portland Drive,  
Oakville, ON  
L6H 6R4

Date de révision:  
Le 8 février 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 167655

**Pr PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP**  
50 mg/mL

**CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Agent anticonvulsivant

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

- PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP est un anticonvulsivant utilisé pour contrôler les crises toniques-cloniques (grand mal) et les crises psychomotrices ou partielles (focales).
- On peut également utiliser PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP pour prévenir et traiter les convulsions qui surviennent pendant la neurochirurgie.

**CONTRE-INDICATIONS**

La phénytoïne est contre-indiquée chez les patients qui sont hypersensibles au médicament ou à une autre hydantoïne.

L'administration i.v. de phénytoïne est contre-indiquée chez les patients présentant une bradycardie sinusale, un bloc sino-auriculaire, un bloc AV au deuxième ou troisième degré ou le syndrome d'Adams-Stokes.

**MISES EN GARDE**

a) Une injection intraveineuse doit être administrée **LENTEMENT** afin d'éviter l'extravasation; le taux d'injection ne doit pas dépasser 50 mg par minute.

b) Un œdème, une décoloration et une douleur du membre distal (décrit par l'expression « syndrome du gant pourpre ») ont été signalés suite à une injection intraveineuse périphérique de phénytoïne sodique). Ces symptômes peuvent ou non être associés à l'extravasation. Bien que la résolution des symptômes puisse être spontanée, une nécrose cutanée et une ischémie des membres sont survenues et ont nécessité des interventions telles que fasciotomies, greffe de la peau et amputation. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour l'administration i.v. suggérée de PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP.

c) Le retrait abrupt de la phénytoïne peut précipiter l'état épileptique. Si la posologie doit être réduite ou si la phénytoïne doit être abandonnée ou remplacée par un autre antiépileptique, le changement doit se faire progressivement (sauf en cas d'hypersensibilité ou d'allergie).

d) La phénytoïne n'est PAS recommandée pour les crises accompagnées de déséquilibres hypoglycémiques ou autres d'origine métabolique.

e) La phénytoïne doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'hypotension ou d'une insuffisance myocardique grave.

f) La voie intramusculaire n'est pas recommandée pour le traitement de l'état épileptique (voir Posologie et administration).

g) L'intoxication aiguë par l'alcool peut accroître les taux sériques de phénytoïne tandis que l'alcoolisme chronique peut les diminuer.

## **Psychiatrie**

### **Idées et comportements suicidaires**

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités par des agents antiépileptiques pour plusieurs indications.

Tous les patients traités avec des médicaments antiépileptiques, quelle que soit l'indication, doivent être surveillés pour détecter les idées et comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Les patients (et le personnel soignant) doivent être avisés de consulter un médecin en cas d'idées ou de comportements suicidaires. Une méta-analyse d'essais à répartition aléatoire et contrôlés par placebo réalisée par la FDA, dans lesquels des médicaments antiépileptiques ont été utilisés pour diverses indications, a montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités avec ces médicaments. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu.

Il y avait 43 892 patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo qui ont été inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % des patients de ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie; le traitement (antiépileptique ou placebo) a été administré en monothérapie pour la majorité des indications autres que l'épilepsie. Les patients atteints d'épilepsie représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo et, pour la majorité des patients atteints d'épilepsie, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) a été administré comme adjuvant à d'autres agents antiépileptiques (c.-à-d. que les patients dans les deux groupes de traitement ont été traités par un ou plusieurs médicaments antiépileptiques). Par conséquent, la légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires signalée dans la méta-analyse (0,43 % pour les patients sous antiépileptiques comparativement à 0,24 % pour les patients sous placebo) repose en grande partie sur des patients qui ont reçu un traitement en monothérapie (médicament antiépileptique ou placebo) pour une indication autre que l'épilepsie. Le plan de l'étude ne permet pas une estimation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients atteints d'épilepsie qui prennent des médicaments antiépileptiques, à la fois parce que cette population était la minorité dans l'étude et que la comparaison entre le placebo et le médicament dans cette population était confondue par la présence d'un traitement médicamenteux antiépileptique d'appoint dans les deux groupes.

## PRÉCAUTIONS

### 1. Grossesse et le nouveau-né :

Risques attribuables aux antiépileptiques : Prenant en compte tous les antiépileptiques, il a été démontré que parmi les nouveau-nés accouchés de femmes sous traitement antiépileptique, la proportion d'anomalies chez l'enfant est de deux à trois fois (environ 3 %) plus élevée qu'au sein de la population générale. Cependant, la relation entre le traitement antiépileptique et la survenue de ces anomalies n'est pas clairement établie.

Les anomalies principalement relevées chez l'enfant sont le bec-de-lièvre et les malformations cardiaques. Une microcéphalie, un déficit de croissance prénatale et un déficit mental ont également été observés avec l'utilisation de la phénytoïne ou d'autres hydantoïnes. Ces caractéristiques sont souvent associées à une croissance intra-utérine retardée attribuable à d'autres causes. Les expériences réalisées chez les animaux n'ont mis à jour aucun effet tératogène lié au médicament.

Cependant, la grande majorité des mères prenant des antiépileptiques accouchent des bébés normaux, et il incombe au médecin prescripteur de prendre ces facteurs en compte lorsqu'il traite ou conseille des femmes épileptiques aptes à procréer. Cependant, lorsque le médicament est administré pour prévenir des crises majeures, il ne faut pas abandonner le traitement en raison de la forte possibilité de précipiter l'état épileptique. Lorsque la gravité et la fréquence des crises sont moins importantes, on peut envisager de cesser le médicament avant et durant la grossesse, mais il ne faut pas oublier que même des crises mineures peuvent être dangereuses pour l'embryon ou le fœtus en développement.

Une absorption et un métabolisme modifiés de la phénytoïne ont été détectés chez des femmes enceintes avec, pour résultat, une fréquence accrue des crises. Des modifications posologiques doivent être envisagées chez les femmes enceintes traitées par phénytoïne.

Des défauts de coagulation ont été signalés pendant les 24 premières heures chez les nouveau-nés de mères épileptiques recevant du phénobarbital et/ou de la phénytoïne. Le saignement qui en a résulté a cessé peu de temps après l'administration de vitamine K1. Le traitement de la mère durant la grossesse avec de la vitamine K1 constitue la meilleure forme de prophylaxie.

2. Allaitement : Non recommandé en raison de la sécrétion de la phénytoïne dans le lait maternel.

3. Chez les patients recevant un traitement de phénytoïne à long terme, la vitamine D et l'acide folique sont administrés afin de prévenir les effets secondaires touchant, respectivement, les os et l'hématopoïèse.

4. Étant donné que le foie est le site principal de biotransformation de la phénytoïne, le médicament doit être administré avec précaution aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

5. La phénytoïne doit être retirée en présence d'une éruption cutanée. Si l'éruption est peu sévère (de type rougeole), le traitement peut reprendre après la disparition complète du médicament. Si l'éruption est de type plus sévère, le traitement doit être abandonné et un autre traitement doit être envisagé. Le patient doit être avisé d'appeler son médecin en cas d'éruption cutanée.
6. Un piètre métabolisme de la phénytoïne chez certains patients pourrait être attribuable à des anomalies génétiques telles qu'une disponibilité enzymatique limitée.
7. Une lymphadénopathie, y compris un pseudolymphome, un lymphome et la maladie de Hodgkin ont été signalés en lien avec l'administration de phénytoïne
8. Une polythérapie est nécessaire chez les patients souffrant de crises toniques-cloniques aussi bien que de crises d'absence.
9. Des déterminations de taux plasmatiques sont recommandées pour ajuster la posologie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
10. La numération sanguine (y compris les plaquettes) et l'hémogramme doivent être vérifiés avant et durant le traitement.
11. Il faut éviter l'alcool durant le traitement.
12. Les patients doivent être sensibilisés à l'importance d'une bonne hygiène dentaire afin de prévenir l'hyperplasie gingivale.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Médicaments augmentant les taux sériques de phénytoïne (risque de surdosage et de toxicité) :  
chloramphénicol, dicoumarol, disulfiram, tolbutamide, phénothiazines, phénylbutazone, consommation aiguë d'alcool, salicylates, chlordiazépoxyde, diazépam, œstrogènes, halothane, méthylphénidate, isoniazide, sulfonamides, cimétidine, trazodone, éthosuximide.

Médicaments diminuant les taux sériques de phénytoïne (crises non contrôlées) :  
carbamazépine, alcoolisme chronique, réserpine, préparations antiacides contenant du calcium.

Les effets du phénobarbital, de l'acide valproïque et du valproate de sodium sont imprévisibles sur les taux sériques de phénytoïne.

À l'inverse, les effets de la phénytoïne sur ces médicaments ne sont pas bien établis.

Médicaments dont l'efficacité est amoindrie par la phénytoïne :  
anticoagulants de type coumarine, corticostéroïdes, contraceptifs oraux, quinidine, vitamine D, digitoxine, doxycycline, rifampicine, œstrogènes, furosémide

### **Incompatibilité**

La phénytoïne sodique demeure en solution uniquement lorsque le pH est considérablement alcalin (environ 10 à 12). Le mélange de l'injection de phénytoïne sodique avec d'autres

médicaments ou son ajout aux solutions de perfusion n'est pas recommandé.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les signes les plus importants de toxicité associée à l'utilisation i.v. de phénytoïne sodique sont le collapsus cardio-vasculaire et/ou la dépression du système nerveux central (un coma et une dépression respiratoire ont été observés); une hypotension survient si le médicament est administré trop rapidement par voie i.v.

La marge entre les taux thérapeutiques et toxiques de phénytoïne est très étroite. En outre, les concentrations sanguines et tissulaires varient considérablement d'un patient à l'autre.

#### Système nerveux central :

Détérioration neurologique progressive chez les patients recevant un traitement de phénytoïne à long terme : ataxie, troubles de la parole, diplopie, nystagmus, confusion mentale, maux de tête, étourdissements, nervosité et insomnie transitoires, comportement bizarre, changements de l'EEG. Certains de ces effets sont liés à la dose et ils peuvent disparaître en réduisant la posologie. La phénytoïne peut causer un astérisis, une dyskinésie orofaciale, une chorée et une dystonie des membres chez les patients ayant reçu des doses excessives (ces dyskinésies peuvent être liées aux propriétés antagonistes de la dopamine que possède la phénytoïne). Une neuropathie périphérique légère (essentiellement sensorielle) peut survenir chez les patients recevant un traitement à long terme.

#### Tissus conjonctifs et osseux :

Rachitisme; ostéomalacie; polyarthropathie. Épaississement du crâne, changements faciaux ou hyperplasie gingivale

#### Peau :

Les manifestations dermatologiques sont parfois accompagnées de fièvre; les éruptions cutanées sont fréquentes, particulièrement chez les enfants, et elles peuvent ressembler à la rougeole; lupus érythémateux; érythème multiforme, survenue d'une éruption bulleuse, exfoliative ou purpurique. Une lymphadénopathie peut parfois survenir.

#### Appareil gastro-intestinal :

Nausée, vomissement, constipation.

#### Hématopoïèse :

Leucopénie, thrombocytopénie, pancytopenie, agranulocytose, granulocytopenie. L'anémie mégalo-blastique, suite à une utilisation prolongée, répond habituellement au traitement à l'acide folique.

#### Autres effets :

Hirsutisme (se remarque davantage chez les jeunes femmes), hépatite, hyperglycémie (résultant de l'effet inhibiteur de la phénytoïne sur la libération d'insuline), lésions hépatiques (liées au métabolisme hépatique du médicament), lymphome, myasthénie grave. Les anticonvulsivants diminuent la puissance sexuelle et la fécondité des jeunes mâles épileptiques. Phlébite sous

administration i.v. Des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol ont été signalés chez certains patients (en raison de l'effet de la phénytoïne sur le métabolisme lipidique).  
traitement à long terme.

### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES**

Vous pouvez aider à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé au Canada en signalant tout effet secondaire grave et inattendu auprès de Santé Canada. Votre déclaration pourrait contribuer à l'identification de nouveaux effets secondaires et à la modification des renseignements sur l'innocuité du produit.

#### **3 façons de soumettre une déclaration :**

- En ligne : [MedEffet](#)
- Par téléphone : 1-866-234-2345 (sans frais)
- En remplissant un *formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur* et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, sans frais : 1-866-678-6789, ou
  - par la poste :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le *formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur* sont disponibles sur le site Web de [MedEffet](#).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## **SURDOSAGE**

**Symptômes :** Les premiers symptômes d'une surdose sont des troubles de l'élocution, des troubles digestifs (nausée, vomissement), des tremblements, une hyperflexie et une léthargie. Les autres signes sont le nystagmus, l'ataxie et la dysarthrie. La plupart des patients font l'expérience d'une vue trouble et de nystagmus à des concentrations sériques de phénytoïne de 20 mcg par mL, d'ataxie et de marche instable à 30 mcg par mL et de léthargie à plus de 40 mcg par mL. La dose létale chez les enfants est inconnue. On croit qu'elle est de l'ordre de 2 à 5 g chez les adultes.

**Traitement :** Il n'existe aucun antidote connu; par conséquent, le traitement n'est pas spécifique. Les fonctions respiratoire et circulatoire doivent être surveillées attentivement et des mesures de support appropriées doivent être utilisées. L'efficacité de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale a été sérieusement remise en question. Étant donné que le volume de distribution de la phénytoïne est relativement faible, une transfusion sanguine, particulièrement à des concentrations médicamenteuses élevées, devrait contribuer de manière significative à l'élimination totale du médicament. Une transfusion d'échange total a été utilisée dans le

traitement de l'intoxication grave chez les enfants.

**Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.**

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie

**État de mal épileptique :** Dose adulte i.v. habituelle. Dose de charge de 15 à 18 mg/kg. De façon alternative, 150 à 250 mg à un débit ne dépassant pas 50 mg/minute (chez les patients gériatriques souffrant de maladies cardiaques, on a recommandé d'administrer 50 mg du médicament sur une période de 2 à 3 minutes), suivis de doses subséquentes de 100 à 150 mg, au besoin, 30 minutes plus tard. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour contrôler les convulsions. La voie i.m. ne doit pas être utilisée.

Les enfants peuvent recevoir une dose de 250 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Si l'état du patient est tel que l'immobilisation d'un membre est impossible en raison de convulsions, ou si les veines sont inaccessibles, le médicament peut être donné par voie i.m. durant la crise.

Si l'administration de phénytoïne ne met pas fin à la convulsion, l'utilisation d'autres anticonvulsivants ou de barbituriques i.v., l'anesthésie générale ou d'autres mesures doivent être envisagées.

Le traitement oral doit remplacer l'administration parentérale dès que possible.

**Neurochirurgie :** Contrôle prophylactique des convulsions – 100 à 200 mg i.m. environ toutes les 4 heures durant l'intervention chirurgicale et la période suivant immédiatement l'intervention.

**Tachycardie :** Pour le traitement de la tachycardie ventriculaire ou de la tachycardie auriculaire paroxystique, ou des arythmies causées par l'intoxication à la digitale, 100 mg de phénytoïne sodique peuvent être administrés par injection i.v. directe toutes les 5 minutes jusqu'à que l'arythmie disparaisse ou que les effets indésirables apparaissent ou qu'une dose totale de 1 g ait été donnée.

Si la phénytoïne est administrée par voie i.m. aux patients incapables de prendre le médicament oralement, la dose i.m. doit être accrue de 50 % par rapport à la dose orale précédemment établie. Pour éviter l'accumulation médicamenteuse résultant de l'absorption éventuelle depuis le site de l'injection i.m., il est recommandé, pour la première semaine de reprise du traitement oral, de réduire la posologie orale à la moitié de la posologie orale initiale. La surveillance des concentrations sériques est également recommandée. Le traitement IM doit généralement être limité à une semaine.

### **Administration**

Le sel sodique de phénytoïne peut être administré par injection i.v. directe pour le traitement initial de l'état de mal épileptique et comme prophylaxie aux convulsions dans la neurochirurgie.

La marge est relativement faible entre l'effet thérapeutique optimal et les doses minimalement toxiques de phénytoïne. Étant donné les différences imprévisibles dans l'absorption de la phénytoïne lorsqu'elle est administrée par voie i.m., la voie i.v. est préférable. Ne pas dépasser un débit de 50 mg/minute i.v.

Ne pas mélanger avec d'autres solutions i.v. à moins que ce mélange ne se conforme à la condition mentionnée dans « incompatibilité ».

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP est une solution stérile du médicament contenant 40 % de propylène glycol, 10 % (v/v) d'alcool éthylique dans de l'eau pour injection. L'hydroxyde de sodium est ajouté durant la fabrication de l'injection pour ajuster le pH à 12.

PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP est une solution claire et incolore contenue dans une fiole en verre transparent de type 1 fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle muni d'une collerette en aluminium et d'un opercule en plastique. Chaque mL de PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP contient 50 mg de phénytoïne sodique.

PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP est disponible en fioles à usage unique de 100 mg/2 mL et de 250 mg/5 mL.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à une température variant entre 15 et 30 °C; ne pas congeler. Un précipité peut se former si l'injection est réfrigérée ou congelée; il se dissoudra cependant après s'être réchauffé à la température ambiante.

Mettre à l'abri de la lumière. Une décoloration légèrement jaunâtre de l'injection n'aura aucun effet sur l'action ou l'efficacité, mais l'injection ne doit pas être utilisée si la solution n'est pas transparente ou en présence d'un précipité.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

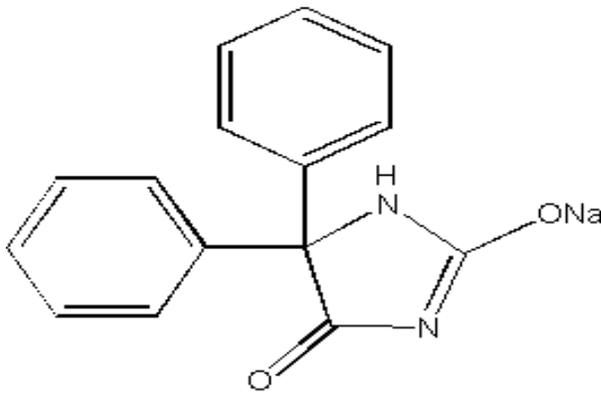
Dénomination commune : phénytoïne sodique

Dénomination chimique : 5,5 diphényl – 2,4 sel monosodique d'imidazolidinedione, 5,5 –sel sodique de diphénylhydantoïne.

Formule moléculaire : C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>

Masse moléculaire : 274,25 g/mol

Formule développée :



Description : La phénytoïne sodique se présente sous forme de poudre blanche, inodore et hygroscopique, et est librement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et librement soluble dans le propylène glycol tiède. Elle est insoluble dans l'éther et le chloroforme

## RÉFÉRENCES :

1. Phenytoin, in: American Hospital Formulary Service. Drug Information, 1988; pp. 1119-1122.
2. Phenytoin, in: Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 23rd ed. Canadian Pharmaceutical Association, Ottawa, 1988, pp. 715-716.
3. Aiges HW, Daum F, Olson M, Kahn E, Teichberg S. The effects of phenobarbital and diphenylhydantoin on liver function and morphology. *J. Pediatr*, 1980; 97: 22-26.
4. Delgado-Escueta AV, Treiman DM, Walsh GO. The treatable epilepsies. *N Engl J Med*, 1983; 308: 1508-1514, 1576-1584.
5. Earnest MP, Marx JA, Drury LR. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures. *JAMA*, 1983; 249: 762-765.
6. Gillis RA, McClellan JR, Sauer TS, Standaert FG. Depression of cardiac sympathetic nerve activity by diphenylhydantoin. *J Pharmacol Exp Ther*, 1971; 179: 599-610.
7. Hassell TM, Gilbert GH. Phenytoin sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingival enlargement. *Am J Pathol*, 1983; 112: 218-223.
8. Jones GL, Wimbish GH. Hydantoins. In: Antiepileptic Drugs (Frey HH, Janz D, eds.). *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer-Verlag, Berlin, 1985; 74: 351-419.
9. MacDonald RL, McLean JM. Cellular basis of barbiturate and phenytoin anticonvulsant drug action. *Epilepsia*, 1982; 23 (Suppl. 1): 7-18.
10. Melikian AP, Straughn AB, Slywka GWA, Whyatt PL, Meyer MC. Bioavailability of 11 phenytoin products. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 1977; 5: 133-146.
11. Richens A. Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin Pharmacokinetic*, 1979; 4: 153-169.
12. Wit AL, Rosen MR, Hoffman BF. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias, VIII. Cardiac effects of diphenylhydantoin. *Am Heart J*, 1975; 90: 265-272, 397-404.
13. The extra pharmacopoeia. 29th ed. p. 406.
14. Laboratoires Omega Ltée. <sup>Pr</sup>TREMYTOINE, Monographie de produit, Numéro de contrôle 161703. Date de révision: le 10 avril 2013.
15. Sandoz Canada Inc. PHÉNYTOÏNE SODIQUE POUR INJECTION USP, Monographie de produit, Numéro de contrôle 163646, le 10 avril 2013.