

# Phenytoin Sodium Injection, USP

50 mg/mL

## THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Anticonvulsant agent

## INDICATIONS AND CLINICAL USE

- Phenytoin Sodium Injection, USP is an anticonvulsant used to control tonic-clonic (grand mal) and psychomotor or partial (focal) seizures.
- Phenytoin Sodium Injection, USP may be used for the prevention and treatment of seizures occurring during neurosurgery.

## CONTRAINDICATIONS

Phenytoin is contraindicated in patients who are hypersensitive to the drug or to other hydantoins.

IV use of phenytoin is contraindicated in patients with sinus bradycardia, sino-atrial block, second or third degree AV block, and Adams-Stokes syndrome.

## WARNINGS

a) Intravenous injection should be administered **SLOWLY** in order to avoid extravasation; the injection rate should not exceed 50 mg per minute.

b) Edema, discolouration, and pain of the distal limb (described as "purple glove syndrome") have been reported following peripheral intravenous phenytoin sodium injection. This may or may not be associated with extravasation. Although resolution of symptoms may be spontaneous, skin necrosis and limb ischemia have occurred and required such interventions as fasciotomies, skin grafting and amputation. See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** for suggested IV administration of Phenytoin Sodium Injection, USP.

c) Abrupt withdrawal of phenytoin may precipitate **status epilepticus**. If the dosage has to be reduced or if Phenytoin has to be discontinued or substituted by another antiepileptic drug, the change should be done gradually (except in case of hypersensitivity or allergy).

d) Phenytoin is NOT recommended for seizures with hypoglycaemic or other imbalances of metabolic origin.

e) Phenytoin should be used with caution in patients with hypotension or severe myocardial insufficiency.

f) The intramuscular route is not recommended for the treatment of **status epilepticus** (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

g) Acute alcohol intoxication may increase Phenytoin serum levels while chronic alcoholism may decrease it.

## Psychiatric

### Suicidal Ideation and Behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications.

All patients treated with antiepileptic drugs, irrespective of indication, should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviour and appropriate treatment should be considered.

Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge. An FDA meta-analysis of randomized placebo controlled trials, in which antiepileptic drugs were used for various indications, has shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour in patients treated with these drugs. The mechanism of this risk is not known.

There were 43,892 patients treated in the placebo controlled clinical trials that were included in the meta-analysis. Approximately 75% of patients in these clinical trials were treated for indications other than epilepsy and, for the majority of non-epilepsy indications the treatment (antiepileptic drug or placebo) was administered as monotherapy. Patients with epilepsy represented approximately 25% of the total number of patients treated in the placebo controlled clinical trials and, for the majority of epilepsy patients, treatment (antiepileptic drug or placebo) was administered as adjunct to other antiepileptic agents (i.e., patients in both treatment arms were being treated with one or more antiepileptic drug). Therefore, the small increased risk of suicidal ideation and behavior reported from the meta-analysis (0.43% for patients on antiepileptic drugs compared to 0.24% for patients on placebo) is based largely on patients that received monotherapy treatment (antiepileptic drug or placebo) for non-epilepsy indications. The study design does not allow an estimation of the risk of suicidal ideation and behaviour for patients with epilepsy that are taking antiepileptic drugs, due both to this population being the minority in the study, and the drug-placebo comparison in this population being confounded by the presence of adjunct antiepileptic drug treatment in both arms.

## PRECAUTIONS

### 1. Pregnancy and the neonate:

**Risks due to antiepileptic drugs:** Considering all antiepileptic drugs, it has been shown that among newborns delivered by women under antiepileptic treatment, the proportion of child defects is two to three times (about 3%) more elevated than among the general population. However the relationship between antiepileptic treatment and the occurrence of these abnormalities is not clearly established.

The child defects mostly reported are cleft lip and palate and heart malformations. With the use of phenytoin or other hydantoins, microcephaly, prenatal growth deficiency and mental deficiency, have also been encountered. These features are often associated with retarded intrauterine growth due to other causes. Animal experiments did not report any drug related teratogenic effect.

However, the great majority of mothers on antiepileptic medications deliver normal babies and it is up to the prescribing physician to appreciate these considerations in treating or counseling epileptic women of childbearing potential. But when the drug is administered to prevent major seizures the treatment should not be discontinued because of the strong possibility of precipitating status epilepticus. When the severity and the frequency of the seizures are less important, discontinuation of the medication may be considered prior to and during pregnancy although one has to keep in mind that even minor seizures may be hazardous to the developing embryo or fetus.

In pregnant women, altered phenytoin absorption and metabolism have been detected resulting in increased seizure frequency. Dosage adjustments should be considered in pregnant, phenytoin-treated women.

Coagulation defects have been reported within the first 24 hours in the neonates born from epileptic mothers receiving phenobarbital and/or phenytoin. Resulting bleeding stopped soon after administration of vitamin K<sub>1</sub>. Treatment of the mother, during pregnancy, with vitamin K<sub>1</sub> is the best form of prophylaxis.

**Lactation:** Not recommended because of the secretion of phenytoin into the mother's milk.

**3. In patients on long term phenytoin therapy,** vitamin D and folic acid are given to prevent side effects respectively affecting bones and hematopoiesis.

**4. As the liver is the main site of biotransformation of phenytoin;** the drug should be given with precaution to patients with hepatic impairment.

**5. In case of appearance of skin rash,** phenytoin should be discontinued. If the rash is of milder type (measles like) therapy may be resumed after the drug has completely disappeared. If the rash is of a more severe type, treatment must be discontinued and alternate therapy considered. The patient must be warned to call his physician in case of skin rash.

**6. A poor metabolism of phenytoin in patients might be due to genetic abnormalities** such as limited enzyme availability.

**7. Lymphadenopathy,** including pseudolymphoma, lymphoma and Hodgkin's disease have been reported in relation to phenytoin administration.

**8. Poly-therapy is necessary in patients suffering from both tonic-clonic and absence seizures.**

**9. Plasma level determinations** are recommended to adjust dosage (see **ADVERSE REACTIONS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

**10. Blood count** (including platelets) and hemogram should be checked before and during treatment.

**11. Alcohol** should be avoided during treatment.

**12. Patients** should be aware of the importance of a good **dental hygiene** in order to prevent gingival hyperplasia.

## DRUG INTERACTIONS

**Drugs increasing phenytoin serum levels (risk of overdosage and toxicity):**

Chloramphenicol, dicoumarol, disulfiram, tolbutamide, phenothiazines, phenylbutazone, acute alcohol intake, salicylates, chlorthalidone, diazepam, estrogens, halothane, methylphenidate, isoniazid, sulfonamides, cimetidine, trazodone, ethosuximide.

**Drugs decreasing phenytoin serum levels (seizures not controlled):**

Carbamazepine, chronic alcohol abuse, reserpine. Antacids preparations containing calcium.

The effects on phenytoin serum levels of phenobarbital, valproic acid and sodium valproate are unpredictable.

Conversely, effects of phenytoin on these drugs are not well established.

**Drugs whose efficacy is impaired by phenytoin:**

Coumarin anticoagulants, corticosteroids, oral contraceptives, quinidine, vitamin D, digitoxin, doxycycline, rifampin, estrogens, furosemide.

## Incompatibility

Phenytoin sodium only remains in solution when the pH is considerably alkaline (about 10 to 12). The mixing of phenytoin sodium injection with other drugs or its addition to infusion solutions is not recommended.

## ADVERSE REACTIONS

The most important signs of toxicity associated with IV use of phenytoin sodium are cardiovascular collapse and/or CNS depression (coma and respiratory depression have been observed); hypotension occurs if the drug is administered too rapidly by the IV route.

The margin between therapeutic and toxic levels of phenytoin is very narrow. Moreover, there is considerable variation from patient to patient in relation to blood and tissue concentrations.

**Central Nervous System:** Progressive neurological deterioration in patients receiving long term phenytoin therapy: ataxia, impaired speech, diplopia, nystagmus, mental confusion, headache, dizziness, transient nervousness and insomnia, bizarre behavior, EEG changes. Some of these effects are dose-related and may disappear with reduced dosage. Phenytoin may cause asterixis, orofacial dyskinesia, limb chorea and dystonia in patients given excessive doses (these dyskinesias may be related to the dopamine antagonist properties of phenytoin). Mild peripheral neuropathy (essentially sensorial) may appear in patients receiving long term therapy.

**Conjunctive and Bone tissues:** Rickets; osteomalacia; polyarthropathy. Thickening of the skull, facial changes or gingival hyperplasia

**Skin:** Dermatological manifestations are sometimes accompanied by fever; skin rashes are common, particularly in children, and may resemble measles; Lupus erythematosus; erythema multiforme; occurrence of bullous, exfoliative or purpuric rash. Lymphadenopathy may occasionally occur.

**Gastrointestinal:** Nausea, vomiting, constipation.

**Hematopoiesis:** Leucopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, agranulocytosis, granulocytopenia. Megaloblastic anaemia, following prolonged use, usually responds to treatment with folic acid.

**Other effects:** Hirsutism (more noticeable in young females), hepatitis, hyperglycemia (resulting from phenytoin's inhibitory effect on insulin release), liver damage (correlated to the hepatic metabolism of the drug), lymphoma, myasthenia gravis. Anticonvulsants diminish sexual potency and fertility in young male epileptics. Phlebitis, under IV administration. In some patients high serum triglycerides and cholesterol levels have been reported (due to the effect of phenytoin on lipid metabolism).

## REPORTING SIDE EFFECTS

You can help improve the safe use of health products for Canadians by reporting serious and unexpected side effects to Health Canada. Your report may help to identify new side effects and change the product safety information.

### 3 ways to report:

- Online at MedEffect;
- By calling 1-866-234-2345 (toll-free);
- By completing a Consumer Side Effect Reporting Form and sending it by:
  - Fax to 1-866-678-6789 (toll-free), or
  - Mail to: Canada Vigilance Program  
Health Canada, Postal Locator 0701E  
Ottawa, ON K1A 0K9

Postage paid labels and the Consumer Side Effect Reporting Form are available at MedEffect.

**NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.**

## OVERDOSAGE

**Symptoms:** Early symptoms of overdosage are slurred speech, digestive disturbances (nausea, vomiting), tremor, hyperflexia and lethargy. Other signs are nystagmus, ataxia, and dysarthria. Most patients experience blurred vision and nystagmus at serum phenytoin concentrations of 20 mcg per mL, ataxia and unsteady gait at 30 mcg per mL and lethargy at more than 40 mcg per mL. The lethal dose in children is unknown. In adults it is estimated to be in the order of 2 to 5 g.

**Treatment:** There is no known antidote; consequently the treatment is not specific. Respiratory and circulatory functions should be carefully monitored and appropriate supportive measures should be employed. The effectiveness of hemodialysis and peritoneal dialysis has been seriously questioned. As phenytoin's volume of distribution is relatively small, blood transfusion, particularly at high drug concentrations, should contribute significantly to total drug removal. Total exchange transfusion has been used in the treatment of severe intoxication in children.

**For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre immediately.**

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

### Dosage

**Status Epilepticus:** Usual IV adult dosage. Loading dose of 15 to 18 mg/kg. Alternatively, 150 to 250 mg at a rate not exceeding 50 mg/minute (in geriatric patients with heart disease, it has been recommended that the drug be given at a rate of 50 mg over 2-3 minutes), followed by subsequent doses of 100 to 150 mg, as required, 30 minutes later. Higher doses may be required to control seizures. The IM route should not be used.

Children may be given 250 mg/m<sup>2</sup> of body surface.

If the state of the patient is such that immobilization of an extremity is impossible due to convulsions, or veins are inaccessible, medication can be given IM during the attack.

If administration of phenytoin does not terminate the seizure, the use of other anticonvulsants, IV barbiturates, general anesthesia or other measures should be considered.

Oral therapy should replace parenteral administration as soon as possible.

**Neurosurgery:** Prophylactic control of seizures – 100 to 200 mg IM at approximately 4 hour intervals during surgery and the immediate postoperative period.

**Tachycardia:** For the treatment of ventricular tachycardia or paroxysmal atrial tachycardia, or arrhythmias caused by digitalis intoxication, 100 mg of phenytoin sodium can be administered by direct IV injection at 5 minute intervals until the arrhythmia is abolished or undesirable effects appear or until a total of 1 g is given.

If phenytoin is administered IM to patients unable to take the drug orally, the IM dosage should be increased by 50% over the previously established oral dosage. To avoid drug accumulation resulting from eventual absorption from IM injection site, it is recommended that for the first week, back on oral therapy, the oral dosage be reduced to one-half the original oral dosage. Monitoring of serum concentrations is also recommended. IM therapy should generally be limited to one week.

## Administration

The sodium salt of phenytoin may be administered by direct IV injection for the initial treatment of status epilepticus and for prophylaxis of seizures in neurosurgery.

There is a relatively small margin between full therapeutic effect and minimally toxic doses of phenytoin. Because of the unpredictable differences in absorption of phenytoin when given IM, the IV route is to be preferred. Do not exceed a rate of 50 mg/minute IV.

Do not mix with other IV solutions unless it respects the condition mentioned in "incompatibility".

## DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Phenytoin sodium injection, USP is a sterile solution of the drug containing 40% propylene glycol, 10% (v/v) ethyl alcohol in water for injection. Sodium hydroxide is added during manufacture of the injection to adjust the pH to 12.0.

Phenytoin sodium injection, USP is a clear, colourless solution contained in a clear, type I glass vial with a chlorobutyl rubber stopper and an aluminum seal with a plastic flip-off cap. Each mL of Phenytoin Sodium Injection, USP, contains 50 mg of phenytoin sodium.

Phenytoin sodium injection, USP is available in 100 mg/2 mL and 250 mg/5 mL presentations contained within single-use vials.

## STORAGE AND STABILITY

Store between 15°C and 30°C; freezing should be avoided. A precipitate may form if the injection is refrigerated or frozen; however, this will dissolve after warming to room temperature.

Slightly yellowish discolouration of the injection will not affect potency or efficacy, but the injection should not be used if the solution is not clear or if a precipitate is present.

## PHARMACEUTICAL INFORMATION

Proper Name: Phenytoin Sodium

Chemical Name: 5,5-Diphenyl-2,4 Imidazolidinedione Monosodium Salt, 5,5-Diphenylhydantoin sodium salt.

Molecular Formula: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>

Molecular Weight: 274.25 g/mol

Structure: phenytoin sodium



Description: Phenytoin sodium occurs as a white, odourless, hygroscopic powder and is freely soluble in water, soluble in alcohol, and freely soluble in warm propylene glycol. It is insoluble in ether and chloroform.

Date of Revision: October 8, 2014

SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4 • 1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com

IIBS000.02

# ■ 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

- Une injection intraveineuse doit être administrée **LENTEMENT** afin d'éviter l'extravasation; le taux d'injection ne doit pas dépasser 50 mg par minute.
- 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.
- 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).
- La phénytoïne n'est PAS recommandée pour les crises accompagnées de déséquilibres hypoglycémiques ou autres d'origine métabolique.
- La phénytoïne doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'hypotension ou d'une insuffisance myocardique grave.
- La voie intramusculaire n'est pas recommandée pour le traitement de l'état épileptique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- L'intoxication aiguë par l'alcool peut accroître les taux sériques de phénytoïne tandis que l'alcoolisme chronique peut les diminuer.

## Psychiatrie

### Idees 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. Risques attribuables au 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 prénatales 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 nouveau-nés 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 K<sub>1</sub>. Le traitement de la mère durant la grossesse avec de la vitamine K<sub>1</sub> 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. 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, phénybutazone, consommation aiguë d'alcool, salicylates, chlordiazépoxide, 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 cardiovasculaire 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 dyskinesie orofaciale, une chorée et une dystonie des membres chez les patients ayant reçu des doses excessives (ces dyskinesies 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, thrombocytopenie, 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.

## DÉCLARATIONS 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  
Index 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 de sodium dans une fiole en verre trempé 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.

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

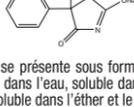
Dénomination chimique : phénytoïne sodique

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 : phénytoïne sodique



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.

Date de révision : le 8 octobre 2014

SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4 • 1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com

IIBS000.02