

Abbreviated Package Insert. See Product Monograph for complete product information.

■ Phenytoin Sodium Injection USP

Solution – 50 mg/mL

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.

Phenytoin Sodium Injection USP should be used only when oral phenytoin administration is not possible.

CONTRAINDICATIONS

Phenytoin is contraindicated:

- In patients with a history of hypersensitivity to phenytoin or to other hydantoin.
- In patients who have sinus bradycardia, sino-atrial block, second and third degree AV block, and Adams-Stokes syndrome.
- In conjunction with delavirdine due to potential for loss of virologic response and possible resistance to delavirdine or to the class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.
- For intra-arterial administration in view of the high pH of the preparation.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Because of the increased risk of adverse cardiovascular reactions associated with rapid administration, intravenous administration should not exceed 50 mg per minute in adults. In pediatric patients, the drug should never be administered at a rate exceeding 1-3 mg/kg/min or 50 mg per minute, whichever is slower.

As non-emergency therapy, phenytoin should be administered more slowly as either a loading dose or by intermittent infusion. Because of the risks of cardiac and local toxicity associated with intravenous phenytoin, oral phenytoin should be used whenever possible.

Because adverse cardiovascular reactions have occurred during and after infusions, careful cardiac, blood pressure, and respiratory function monitoring is needed during and after the administration of intravenous phenytoin. Reduction in rate of administration or discontinuation of dosing may be needed.

Because of the risk of local toxicity, intravenous phenytoin should be administered directly into a large peripheral or central vein through a large-gauge catheter. Prior to the administration, the patency of the IV catheter should be tested with a flush of sterile saline. Each injection of parenteral phenytoin should then be followed by a flush of sterile saline through the same catheter to avoid local venous irritation due to the alkalinity of the solution.

Phenytoin can be given diluted with normal saline. The addition of parenteral phenytoin to dextrose and dextrose-containing solutions should be avoided due to lack of solubility and resultant precipitation.

*IV route:

1. Intravenous administration should be used with caution in patients with hypotension and severe myocardial or respiratory insufficiencies.
2. Electrocardiographic and blood pressure monitoring is recommended during intravenous therapy. The patient should be observed for signs of respiratory depression.
3. **In adults, the rate of administration should not exceed 50 mg/minute and should even be slower (50 mg over 2 or 3 minutes) for the elderly, those who are gravely ill, and those with cardiovascular disease.**
4. **In neonates, the rate of administration should not exceed 1 to 3 mg/kg/minute.**
5. The IV injection should be done in a large vein through a large gauge needle or IV catheter. The injection of the drug should be followed by administration of isotonic sodium chloride injection through the same needle or IV catheter to avoid local irritation of the vein caused by the alkalinity of the phenytoin sodium solution.
6. Phenytoin should not be added to IV infusions (due to lack of solubility and risk of precipitation) nor should it be given as a continuous infusion (risk of phlebitis due to the alkaline pH).

*IM route:

1. Due to slow and erratic absorption of phenytoin, the IM route is not recommended for emergency treatment of status epilepticus because the attainment of peak levels may require up to 24 hours. Intramuscular phenytoin may cause pain, necrosis, and abscess formation at the injection site.
2. Passage from oral to intramuscular administration may cause a drop in phenytoin plasma level due to the poor absorption of phenytoin when administered by intramuscular route. Studies established that the best regimen for the transfer of phenytoin by mouth to the IM route was the following: dosage should be increased by 50% in order to maintain a constant concentration of phenytoin in the plasma. Upon returning patients to phenytoin by oral route, a dose equivalent to 50% of the original oral dose should be administered for the same period as that during which, the IM route was used to allow for continued absorption of phenytoin from the intramuscular site. However, for periods of treatment greater than one week, blood level monitoring is recommended. When patients cannot take phenytoin orally for more than one week, gastric intubation may be considered.
3. The dosage of phenytoin should be adjusted to the needs of each patient to achieve adequate control of seizures and to avoid toxicity (concentrations usually required: 10 to 20 µg/mL).

Usual dosage for parenteral administration:

1. Treatment of status epilepticus: 150 to 250 mg of phenytoin sodium administered by slow intravenous injection. An additional 100 to 250 mg may be given 30 minutes later if necessary. Dosage for children is usually determined according to weight in proportion to the dosage for a 68 kg adult. Pediatric dosage may also be calculated on the basis of 250 mg/m² of body surface.
2. Neurosurgery: prophylactic intramuscular administration of 100 to 200 mg of phenytoin every 4 hours during surgery and the post-operative period.

IV Substitution for Oral Phenytoin Therapy

When treatment with oral phenytoin is not possible, IV phenytoin can be substituted for oral phenytoin at the same total daily dose. Phenytoin is 100% bioavailable by the IV route, with oral phenytoin approximately 90% bioavailable. For this reason, plasma phenytoin concentrations may increase modestly when IV phenytoin is substituted for oral phenytoin.

Because there is approximately an 8% increase in drug content with the free acid form over that of the sodium salt, dosage adjustments and serum level monitoring may be necessary when switching from a product formulated with the free acid to a product formulated with the sodium salt and vice versa.

Dosing Considerations (Special Populations)

Patients with Renal or Hepatic Disease: Due to an increased fraction of unbound phenytoin in patients with renal or hepatic disease, or in those with hypoalbuminemia, the interpretation of total phenytoin plasma concentrations should be made with caution. Unbound phenytoin concentrations may be more useful in these patient populations.

Elderly Patients: Phenytoin clearance is decreased slightly in elderly patients and lower or less frequent dosing may be required.

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

OVERDOSAGE

Early symptoms of overdosage are slurred speech, digestive disturbances (nausea, vomiting), tremor, hyperflexia and lethargy. Other signs are nystagmus, ataxia, and dysarthria. The patient may become comatose and hypotensive.

There are marked variations among individuals with respect to phenytoin plasma levels where toxicity may occur. Most patients experience blurred vision and nystagmus at serum phenytoin concentrations of 20 µg/mL, ataxia and unsteady gait at 30 µg/mL and lethargy at more than 40 µg/mL. As high a concentration as 50 µg/mL has been reported without evidence of toxicity. As much as 25 times the therapeutic dose has been taken to result in a serum concentration over 100 µg/mL with complete recovery.

The lethal dose in children is unknown. In adults it is estimated to be in the order of 2 to 5 g. Death is generally due to respiratory and circulatory depression.

Treatment of Overdosage

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.

In acute overdosage the possibility of other CNS depressants, including alcohol, should be borne in mind.

For management of a suspected drug overdose, contact your Regional Poison Control Centre.

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.

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.

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. Vials come in boxes of 25.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or

- Calling toll-free at 1-866-234-2345

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.

Date of revision: August 23, 2018

SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4

1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com

Notice de produit abrégée. Pour les renseignements complets sur le produit, voir la monographie du produit.

■ Phénytoïne sodique injectable USP

Solution – 50 mg/mL
Anticonvulsivant agent

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Phénytoïne sodique injectable USP est indiquée pour le contrôle de l'état de mal épileptique tonique/clonique généralisé et pour la prévention et le traitement des crises convulsives qui surviennent pendant la neurochirurgie. Phénytoïne sodique injectable USP doit être utilisée uniquement lorsqu'il n'est pas possible d'administrer oralement de la phénytoïne.

CONTRE-INDICATIONS

La phénytoïne est contre-indiquée

- Chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la phénytoïne ou à d'autres hydantoïnes.
- 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.
- En association avec la delavirdine, en raison d'un risque de perte de la réponse virologique et d'une possibilité de résistance à la delavirdine ou à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
- En cas d'administration intra-artérielle au regard du pH élevé de la préparation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

En raison du risque accru de réactions cardiovasculaires indésirables associées à l'administration rapide, l'administration par voie intraveineuse ne doit pas dépasser 50 mg par minute chez les adultes. Chez les patients pédiatriques, le médicament ne doit jamais être administré à une vitesse dépassant 1 à 3 mg/kg/min ou 50 mg par minute si cela est moins rapide.

Lorsqu'elle n'est pas utilisée comme traitement d'urgence, la phénytoïne doit être administrée plus lentement, que ce soit sous forme d'une dose de charge ou d'une perfusion intermittente. En raison des risques de toxicité cardiaque et locale associée à la phénytoïne administrée par voie intraveineuse, la phénytoïne doit être administrée par voie orale dans la mesure du possible.

En raison des réactions cardiovasculaires indésirables ayant eu lieu pendant et après les perfusions, il est nécessaire d'effectuer une surveillance attentive de la fonction cardiaque, de la tension artérielle et de la fonction respiratoire pendant et après l'administration de phénytoïne par voie intraveineuse. Il peut être nécessaire de réduire la vitesse d'administration ou d'interrompre l'administration.

En raison du risque de toxicité locale, la phénytoïne administrée par voie intraveineuse doit être injectée directement dans une grosse veine périphérique ou centrale par l'entremise d'un cathéter de gros calibre. Avant l'administration, la perméabilité du cathéter IV doit être testée en effectuant un rinçage avec une solution saline stérile. Chaque injection de phénytoïne par voie parentérale doit être suivie d'un rinçage de solution saline stérile par le même cathéter afin d'éviter une irritation veineuse locale attribuable à l'alcalinité de la solution.

La Phénytoïne peut être donnée diluée avec un soluté physiologique. L'addition de la phénytoïne parentérale à du dextrose et à des solutions contenant du dextrose doit être évitée en raison du manque de solubilité et des précipitations qui en résultent.

***Voie IV :**

1. L'administration par voie intraveineuse doit être utilisée avec prudence chez les patients faisant de l'hypotension et atteints d'insuffisance respiratoire ou du myocarde grave.
2. Il est recommandé d'effectuer une surveillance électrocardiographique et de la tension artérielle pendant le traitement par voie intraveineuse. On doit surveiller tout signe de dépression respiratoire chez le patient.
3. **Chez les adultes, la vitesse d'administration ne doit pas dépasser 50 mg/minute et doit même être plus lente (50 mg sur 2 ou 3 minutes) chez les personnes âgées, gravement malades ou atteintes d'une maladie cardiovasculaire.**
4. **Chez les nouveau-nés, la vitesse d'administration ne doit pas dépasser 1 à 3 mg/kg/minute.**
5. L'injection par voie intraveineuse doit être effectuée dans une grosse veine en utilisant une aiguille ou un cathéter IV de gros calibre. L'injection du médicament doit être suivie d'une injection de chlorure de sodium isotonique par la même aiguille ou le même cathéter afin d'éviter une irritation veineuse locale attribuable à l'alcalinité de la solution de phénytoïne sodique.
6. La phénytoïne ne doit pas être ajoutée aux perfusions IV (en raison de son insolubilité et du risque de précipitation) et ne doit pas être administrée par perfusion continue (risque de phlébite attribuable au pH alcalin).

***Voie IM :**

1. En raison de l'absorption lente et irrégulière de la phénytoïne, la voie IM n'est pas recommandée pour le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique, car l'atteinte de la concentration la plus élevée pourrait prendre jusqu'à 24 heures. La phénytoïne administrée par voie intramusculaire peut causer une douleur, une nécrose et la formation d'un abcès au point d'injection.
2. Le passage d'une administration par voie orale à une administration par voie intramusculaire peut causer une chute de la concentration plasmatique de phénytoïne due à la faible absorption de phénytoïne administrée par voie intramusculaire. Des études ont établi que le meilleur régime pour passer de la phénytoïne orale à la phénytoïne IM est le suivant : la posologie doit être augmentée de 50 % afin de maintenir une concentration constante de phénytoïne dans le plasma. Dès que le patient reprend la phénytoïne par voie orale, une dose équivalant à 50 % de la dose orale initiale doit être administrée pendant une période égale à la période pendant laquelle la voie IM a été utilisée pour assurer une absorption continue de la phénytoïne à partir du site intramusculaire. Toutefois, pour un traitement de plus d'une semaine, il est recommandé de surveiller la concentration sanguine. Lorsque les patients ne sont pas en mesure de prendre la phénytoïne par voie orale pendant plus d'une semaine, il faut envisager une intubation gastrique.
3. La posologie de la phénytoïne doit être ajustée selon les besoins de chaque patient afin d'obtenir un contrôle adéquat des crises convulsives et d'éviter toute toxicité (concentration habituellement requise : 10 à 20 µg/mL).

Posologie habituelle en cas d'administration parentérale :

1. Traitement de l'état de mal épileptique : 150 à 250 mg de phénytoïne sodique administrée par injection intraveineuse lente. Une dose additionnelle de 100 à 250 mg peut être administrée 30 minutes plus tard au besoin. Le dosage chez les enfants est généralement déterminé en fonction de son poids, proportionnellement au dosage prescrit chez un adulte de 68 kg. Le dosage pédiatrique peut aussi être calculé en se basant sur une dose de 250 mg/m² de surface corporelle.
2. Neurochirurgie : Administration intramusculaire prophylactique de 100 à 200 mg de phénytoïne toutes les 4 heures pendant l'intervention chirurgicale et la période post-opératoire.

Traitement de substitution par IV pour la phénytoïne orale

Lorsqu'il n'est pas possible d'administrer la phénytoïne par voie orale, la phénytoïne par IV peut remplacer la phénytoïne orale avec la même dose quotidienne totale. La phénytoïne a une biodisponibilité de 100 % par voie intraveineuse et d'environ 90 % par voie orale. C'est pourquoi la concentration plasmatique de phénytoïne peut augmenter modérément lorsque la phénytoïne par IV remplace la phénytoïne orale.

Comme la teneur du médicament est 8 % supérieure sous forme acide que sous forme sodique, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie et de surveiller la concentration sérique lorsque le patient passe d'un produit formulé avec la forme acide à un produit formulé avec la forme sodique du médicament, et vice versa.

Considérations posologiques (cas particuliers)

Patients atteints d'une maladie rénale ou hépatique : En raison d'une fraction de phénytoïne non liée supérieure chez les patients atteints d'une maladie rénale/hépatique ou d'hypoalbuminémie, la concentration plasmatique totale de phénytoïne doit être interprétée avec prudence. La concentration de phénytoïne non liée peut être plus utile pour ce type de patients.

Patients âgés : La clairance de la phénytoïne est légèrement réduite chez les patients âgés et il peut être nécessaire de réduire la posologie ou la fréquence d'administration.

SURDOSAGE

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. Le patient peut entrer en état comateux et d'hypotension.

En présence de toxicité, on remarque des variations notables de concentration plasmatique de phénytoïne entre les individus. La plupart des patients ont une vision floue et présentent un nystagmus à une concentration sérique de phénytoïne de 20 µg/mL, une ataxie et une démarche instable à 30 µg/mL et une léthargie à plus de 40 µg/mL. On a signalé une concentration de 50 µg/mL sans manifestation de toxicité. Une dose 25 fois supérieure à la dose thérapeutique a entraîné une concentration sérique de plus de 100 µg/mL, avec un rétablissement complet.

La dose létale pour les enfants n'est pas connue. Pour l'adulte, elle est estimée aux environs de 2 à 5 g. Le décès est généralement dû à une dépression respiratoire et circulatoire.

Traitement du surdosage :

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.

En cas de surdosage, on doit garder à l'esprit la présence possible d'autres dépresseurs du SNC, notamment l'alcool.

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservé à une température variant entre 15° C 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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La Phénytoïne sodique injectable USP est une solution stérile du médicament contenant 40 % de propylène glycol, 10 % (p/p) 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.

La Phénytoïne sodique injectable 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 injectable USP contient 50 mg de phénytoïne sodique.

La Phénytoïne sodique injectable USP est disponible en fioles à usage unique de 100 mg/2 mL et de 250 mg/5 mL. Les fioles sont offertes dans une boîte de 25.

DÉCLARATIONS DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffer-canada.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de signaler un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant le 1-866-234-2345 (sans frais)

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.

Dernière révision : le 23 août 2018

SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4

1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com