

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diphantoïne 100 mg comprimés.

### 2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phénytoïne sodique 100 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour voie orale

### 4 DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Grand Mal, crises tonico-cloniques, crises psychomotrices, crises focales partielles. La Diphantoïne ne doit jamais être employée pour traiter les cas de Petit Mal.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie est donnée à titre indicatif, elle mentionne des doses moyennes. Certains patients peuvent être équilibrés avec des taux plasmatiques plus bas.

Il est conseillé d'avaler les comprimés avec un demi-verre d'eau. En raison des caractéristiques spéciales du métabolisme de la phénytoïne, il est important que l'administration des doses soit faite selon un horaire aussi strict que possible et au moment des repas, de préférence.

Adultes : 2 à 6 mg/kg et par jour.

La dose classique est de 3 comprimés par jour. La dose maximum journalière pour l'adulte est de 500 à 600 mg/jour. Dans la plupart des cas, à 600 mg/jour, on voit déjà apparaître des effets indésirables dus à la toxicité.

Enfants de 5 à 14 ans: 3 à 8 mg/kg et par jour. Soit 1 à 2 comprimés par jour en traitement d'attaque, il conviendra ensuite de déterminer la posologie appropriée.

Très jeunes enfants en dessous de 5 ans: 3 à 8 mg/kg et par jour.

Le nombre de prises par jour est de 2 ou 3. Il dépend très fortement du métabolisme individuel du patient et de la durée du traitement.

Par suite de la variabilité de la demi-vie de la phénytoïne en fonction du patient et des médicaments concomitantes, il est impossible de déterminer à priori si la dose journalière sera administrée en une ou plusieurs fois.

On commencera en général le traitement avec la dose partagée en trois prises et selon l'évolution des crises ou des tracés EEG ultérieurs pris à des moments différents de la journée, on sera à même de modifier le rythme de la prise du médicament.

Les concentrations plasmatiques efficaces sont généralement de 5 à 12 µg/ml chez l'adulte et de 10 à 20 µg/ml chez l'enfant. Les concentrations supérieures à 20 µg/ml sont toxiques. Les différences entre les taux thérapeutiques chez l'adulte et l'enfant se justifient uniquement par la différence d'activité des enzymes microsomaux hépatiques, plus importante chez l'enfant que chez l'adulte.

Toute modification de posologie ne sera effectuée qu'après avoir atteint l'état de pseudo-équilibre. Lors de certaines situations, on observe une détérioration du contrôle des crises qui nécessite parfois une diminution de la posologie en raison des doses toxiques pouvant déclencher des accès d'épilepsie.

Toute augmentation ou diminution de la posologie doit être effectuée de façon progressive, tout arrêt brutal est susceptible d'entraîner un état de mal. La saturation du patient peut être réalisée de plusieurs manières selon l'urgence de la médication.

- a) 1000 mg à raison de 50 mg/minute chez l'adulte en intraveineuse sous contrôle de la pression sanguine, du pouls et du rythme respiratoire.

Chez les enfants de tout âge, 10 à 15 mg/kg sont administrés de la même manière à raison de 25 mg/minute en pratiquant les mêmes contrôles que chez l'adulte.

Le taux sérique thérapeutique est atteint en 20 minutes environ.

- b) 1000 mg par voie orale chez l'adulte, administrés en une fois (soit 10 comprimés) suivi de 300 mg par jour en trois prises de 100 mg espacées régulièrement sur la journée, avec du lait ou au moment des repas. Chez les enfants de tout âge, 15 mg/kg en une prise, puis 5 mg/kg/jour. Le taux sérique thérapeutique est atteint en 4 à 6 heures.
- c) 3 prises de 300 mg à raison d'une prise toutes les 8 heures puis 300 mg/jour en trois prises espacées régulièrement sur la journée, avec du lait ou au moment des repas. Chez les enfants de tout âge, 5 mg/kg toutes les 8 heures pendant le premier jour puis 5 mg/kg/jour. Le taux sérique thérapeutique est atteint en 24 à 30 heures.
- d) 300 mg/jour chez l'adulte, en trois prises espacées régulièrement. Chez les enfants de tout âge, 5 mg/kg/jour en 3 prises espacées régulièrement. Le taux sérique thérapeutique est atteint en 5 à 15 jours.

L'augmentation (si nécessaire) de la posologie doit se faire à raison de 25 mg par jour chez l'adulte et chez les enfants de tout âge.

L'augmentation doit être très lente, soit une augmentation par semaine à partir du moment où les taux sériques thérapeutiques théoriques sont atteints.

Elle doit se baser sur la réponse clinique et tenir compte également de l'apparition éventuelle des effets indésirables (nystagmus en particulier). Un dosage des taux sériques ne pourra être effectué que lorsque l'on suppose que des taux sériques stables sont atteints.

Suivant le mode de saturation employé (voir ci-dessus), le premier dosage se situera :

- le lendemain matin dans le cas **a)** ainsi que dans le cas **b)**, après 48 heures dans le cas **c)** et seulement au bout de 15 à 20 jours dans le cas **d)**. L'augmentation de la posologie ne pourra également être entamée qu'après ces mêmes périodes d'attente.

#### Arrêt de la médication et changement d'anticonvulsivant :

L'arrêt de la médication doit être effectué par une diminution progressive des doses journalières, étalée sur une période de quinze jours au moins. Il est nécessaire d'introduire pendant cette même période, également à doses progressives, le nouvel antiépileptique que l'on désire employer.

Le changement d'anticonvulsivant, soit phénytoïne vers un autre anticonvulsivant pourra être effectué selon le schéma général suivant :

*première semaine* : diminuer l'antiépileptique en cours d'un tiers de sa posologie actuelle et ajouter le nouvel antiépileptique à raison d'un tiers de la dose prévue.

*deuxième semaine* : diminuer l'antiépileptique en cours de la moitié de la dose actuelle et ajouter la moitié de la dose prévue du nouvel antiépileptique.

*troisième semaine* : supprimer complètement le premier antiépileptique et remplacer par la dose prévue du nouvel antiépileptique.

Une surveillance accrue du patient doit être effectuée pendant toute cette période et plus particulièrement au cours de la troisième semaine où il faudra probablement ajuster la posologie du nouvel antiépileptique. La surveillance est absolument nécessaire afin d'éviter l'installation d'un status epilepticus par suite de taux sériques trop faibles des anticonvulsivants en cours.

#### 4.3 Contre-indications

##### Absolues :

Hypersensibilité aux hydantoïnes ou à l'un des excipients de Diphantoïne

- Il n'y a pas d'âge minimum à partir duquel la phénytoïne peut être administrée. La phénytoïne peut être utilisée dès la naissance dans les cas de traumatisme crânien à titre de prévention des crises épileptiques post traumatiques.
- L'administration se fait soit par dissolution des comprimés dans de l'eau soit au moyen de la forme injectable.
- Affections cardiaques chroniques (troubles du rythme, brady-arythmie sinusale, troubles de la conduction, décompensation cardiaque)
- porphyrie

Relatives :

- Affections hépatiques et rénales.
- Hépatite virale

*4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*

- L'usage de boissons alcoolisées est interdit pendant un traitement à la phénytoïne : la non-observance de cette règle peut provoquer une augmentation ou une recrudescence de la fréquence des crises. L'usage prolongé d'alcool peut provoquer une diminution des taux plasmatiques de phénytoïne. Par contre, l'absorption normale habituelle ou exceptionnellement excessive d'alcool peut produire une élévation des taux plasmatiques.
- La non-compliance avec le traitement ou son arrêt brutal peuvent provoquer l'apparition d'un état de Grand Mal.
- La numération (y compris les plaquettes) et la formule sanguine seront vérifiées avant et régulièrement pendant toute la durée du traitement.
- Il est important, en début de traitement de surveiller régulièrement les fonctions hépatiques.
- Il est recommandé de surveiller l'hygiène de la bouche et l'état des gencives.
- Les hydantoïnes peuvent accélérer le métabolisme de la vitamine D et de l'acide folique et provoquer ainsi ostéomalacie et anémies mégaloblastiques au cours des traitements prolongés. L'apport d'un supplément en acide folique et vitamine D peut être utile.
- La phénytoïne peut influencer de façon défavorable l'activité des pilules anticonceptionnelles dénommées sub-50. Il est conseillé de prescrire un anticonceptionnel oral contenant plus de 50 mg d'oestrogène.
- La phénytoïne peut modifier les dosages biochimiques du sucre, du calcium, de l'iode fixé aux protéines (PBI) et les épreuves à la dexaméthasone et la métapyrone.
- Chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique, par suite de la diminution des liaisons aux protéines sériques avec comme conséquence des taux plus élevés de phénytoïne libre, il y a lieu de diminuer la posologie journalière afin d'éviter des taux sériques toxiques. Cette modification de la posologie peut également être nécessaire chez les personnes âgées.
- Cette diminution doit être faite en fonction des dosages sanguins de phénytoïne "libre" afin de revenir à des taux sériques thérapeutiques et non toxiques.
- Par suite de la modification, chez les patients de plus de 60 ans, de certains paramètres pharmacocinétiques (volume maximum en particulier), il est le plus souvent nécessaire de réduire de 20 % environ la posologie de la phénytoïne pour maintenir des taux sériques non toxiques (soit 15 µg/ml environ).
- Bien que pour de nombreux auteurs, la modification de poids n'ait que peu d'influence sur la posologie de la phénytoïne il y a lieu cependant d'en tenir compte, principalement chez les enfants lors de l'instauration de la thérapeutique et chez les patients obèses.
- Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des antiépileptiques et cela pour diverses indications. Une méta-analyse d'études randomisées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également démontré un

risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru avec la phénytoïne. Dès lors, il convient de surveiller chez les patients tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il est recommandé aux patients (et à leurs soignants) de demander un avis médical si des signes d'idées ou de comportements suicidaires devaient apparaître.

- Diphantoïne contient de l'amidon de blé. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque. (La teneur en gluten dans l'amidon de blé est limitée par le test des protéines totales décrit dans la monographie de la PhEur.)

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Lors de l'association de la phénytoïne avec les barbituriques ou la carbamazépine, il n'est pas possible de prévoir si les taux de phénytoïne seront augmentés ou diminués. Des modifications des taux sériques peuvent également se produire lors de l'arrêt d'un traitement associé, par exemple par suite de la libération de sites de liaisons aux protéines devenus libres.

Les données bibliographiques disponibles font état dans les deux cas des deux possibilités.

##### Adaptation de la posologie :

##### *-Taux plasmatiques de phénytoïne augmentés et risque de surdosage :*

Lors d'association avec l'acide acétylsalicylique, phénylbutazone (modification des liaisons aux protéines plasmatiques), disulfiram (inhibition enzymatique), dérivés de la dicoumarine (biotransformation de la phénytoïne diminuée et son taux plasmatique augmenté), isoniazide, P.A.S. (interférence du métabolisme hépatique), cyclosérine (interférence du métabolisme hépatique), éthosuximide (inhibition enzymatique), diazépam, acide valproïque (déplacement des liaisons avec les protéines sériques), chloramphénicol (inhibition du métabolisme hépatique), cimétidine (inhibition du métabolisme hépatique), dextropropoxyphène (biotransformation de la phénytoïne diminuée et son taux plasmatique augmenté), antidépresseurs tricycliques (biotransformation de la phénytoïne diminuée et son taux plasmatique augmenté), inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (inhibition du métabolisme de la phénytoïne et taux plasmatique augmenté).

##### *-Taux plasmatiques de phénytoïne diminués :*

Au cours d'association avec clonazépam, et au cours de l'alcoolisme chronique, le taux plasmatique de phénytoïne peut diminuer par accélération de son métabolisme (induction enzymatique vraisemblablement). Les anti tumoraux, en général, provoquent une diminution de la résorption de la phénytoïne qui passe de 80-95 % à 35 % seulement dans certains cas, produisant des taux sériques faibles par rapport aux doses administrées. L'administration concomitante de phénytoïne et d'antiacides ainsi que de sels de calcium diminue l'absorption de la phénytoïne.

##### *- Modification de taux plasmatiques des médicaments associés :*

Par induction enzymatique, la phénytoïne peut accélérer le métabolisme et réduire les effets thérapeutiques du cortisol, de la digitoxine, des oestroprogestatifs (avec possibilité d'inhibition du pouvoir contraceptif et risque de grossesse), des antivitamines K (nécessité de surveiller le patient sous traitement par ces produits et, si nécessaire, d'adapter la posologie). Les effets du furosémide peuvent être diminués par manque d'absorption et diminution de la réponse rénale. Les taux de thyroxine sont augmentés par compétition au niveau des liaisons aux protéines.

##### *- Interactions pharmacodynamiques :*

De plus, par analogie avec les antidépresseurs tricycliques, les I.M.A.O. sont capables également de provoquer des crises convulsives.

L'association avec les I.M.A.O. et les apaisants médullaires doit être évitée.

Par ailleurs, il est prudent de ne pas associer à un traitement à la phénytoïne des médicaments susceptibles de provoquer une dépression de la moelle osseuse, la phénytoïne pouvant éventuellement provoquer un effet dépresseur supplémentaire.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

##### Risque lié aux antiépileptiques et à l'épilepsie :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est 2 à 3 fois supérieur à celui (3 % environ) de la population générale. Bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants présentant des malformations en monothérapie et plus souvent encore en polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.

##### - Risque lié à la phénytoïne :

Chez l'animal : l'expérimentation n'a pas mis en évidence d'effet tératogène.

Dans l'espèce humaine : Un syndrome particulier (Foetal hydantoin syndrome) existe lors de la prise d'hydantoïnes au cours du premier trimestre: anomalies craniofaciales, hypoplasie des phalanges distales, retard de croissance intra-utérin.

En tout état de cause, le risque tératogène lors d'une exposition au 1er trimestre apparaît faible. Le traitement par la phénytoïne, en monothérapie, provoque un faible accroissement du risque moyen de malformations foetales liées à la maladie elle-même. Les risques sont probablement plus importants lors de polythérapie médicamenteuse.

Compte tenu de ces données, il n'y a pas lieu nécessairement de déconseiller un souhait de conception. Il est important dans ce cas, de réduire la posologie de la phénytoïne à la dose minimale strictement nécessaire pour éviter l'apparition de crises en cours de grossesse.

Il y a lieu de se souvenir que, par suite du métabolisme hépatique des oestroprogestatifs, les taux sériques de phénytoïne libre subissent des variations parfois importantes en cours de grossesse, nécessitant une diminution de la posologie. Un follow-up très rigoureux de la femme enceinte est nécessaire tant du point de vue des taux sériques de phénytoïne, que de ceux d'acide folique, de vitamine D et de calcium, en plus des précautions habituelles pratiquées en cours de grossesse.

Nouveau-né : Les antiépileptiques, particulièrement la phénytoïne, ont pu provoquer :

- parfois un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté chez le nouveau-né à la naissance semblent efficaces.
- Rarement des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse.

##### Allaitement :

Il est déconseillé en raison du passage dans le lait et des risques toxiques liés à l'exposition à la phénytoïne.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il convient d'être prudent, surtout au début du traitement, car une somnolence passagère est possible.

#### 4.8 Effets indésirables

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### *Investigations*

Les taux sériques des hormones thyroïdiennes peuvent être diminués, sauf dans le cas d'une dysfonction de la thyroïde, ces données de laboratoire sont, cliniquement, de peu d'importance.

### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Complications rares et parfois fatales : thrombocytopénie, granulocytopénie, agranulocytose, pancytopenie, anémie mégaloblastique par déficience en acide folique dans les traitements de longue durée. Plus rarement, macrocytose sans anémie. Dans ces cas, l'administration d'acide folique à la dose d'environ 0.5 mg par jour rétablit la normale.

La phénytoïne inhibe la libération de l'hormone antidiurétique dans les syndromes avec augmentation de la sécrétion d'ADH.

### *Affections gastro-intestinales*

Nausées, vomissements, constipation.

### *Affections du rein et des voies urinaires*

Néphrites

### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Buccaux : hypertrophie gingivale.

Hirsutisme (rare), rash cutané plus fréquent, érythèmes polymorphes, urticaires relativement rares, pigmentations brunes du visage et du cou, rarement syndrome de Stevens-Johnson.

Autres atteintes rares : éosinophilie, anémie hémolytique, hémophilie induite, adénopathie pseudo-lymphomatose (qui peut éventuellement évoluer jusqu'à une forme de lymphome malin), troubles de la coagulation sanguine, principalement en rapport avec une interférence avec le métabolisme de la vitamine K, pneumopathie interstitielle, néphrite interstitielle, lupus érythémateux disséminé induit par les médicaments, troubles du métabolisme de la vitamine D menant à l'ostéomalacie, hyperglycémie induite, diminution de la testostérone et myasthénie grave.

### *Affections gravidiques, puerpérales et périnatales*

Voir grossesse et allaitement

### *Affections hépatobiliaires*

Augmentation asymptomatique des enzymes hépatiques, nécrose hépatique fulminante (rares cas signalés).

Si les taux sériques de SGOT et de SGPT sont augmentés, il faut rechercher s'il existe une atteinte hépatique au moyen d'examens spécifiques de la fonction hépatique. Une augmentation de la gamma-glutamyl transférase apparaît souvent, elle n'a pas de signification clinique.

Il est impossible de préciser quelle est la valeur des tests hépatiques à partir de laquelle on doit arrêter ou diminuer l'administration de phénytoïne.

Il est admis d'une manière générale qu'il faut arrêter le traitement lorsque la taux des transaminases est trois fois plus élevé que le taux normal supérieur. Cet arrêt ne sera pas effectué brutalement, mais, en fonction de la posologie actuelle, on diminuera progressivement les doses sur une période d'environ huit jours.

Le traitement peut être réintroduit à la dose minimale active, après normalisation des transaminases. Si, lors de cette nouvelle tentative, les taux des transaminases atteignent à nouveau trois fois la valeur normale supérieure, il est conseillé d'arrêter définitivement le traitement.

### *Affections psychiatriques*

Céphalées, insomnie, vertiges, troubles visuels, ataxie, nystagmus, confusion mentale, dysarthries, dyskinésies, crises épileptiques paradoxales, neuropathies périphériques, troubles psychiques.

Parmi les effets indésirables dose-dépendants, provoqués par des taux sériques trop élevés et nécessitant généralement un réajustement de la posologie, il faut signaler les manifestations gastro-intestinales en cours de traitement (celles qui apparaissent normalement en début de traitement, disparaissent ensuite), certaines manifestations nerveuses (nystagmus, ataxie, vertiges, troubles visuels).

Les manifestations cutanées, hématologiques, hépatiques et autres sont en général idiosyncrasiques et peuvent, selon leur gravité, justifier le changement de médication.

L'hypertrophie gingivale apparaît chez environ 30 % des patients et peut être limitée par une bonne hygiène dentaire et des brossages énergiques avec un dentifrice après chaque repas. Les effets indésirables graves tels que syndrome de Stevens-Johnson, hépatite sévère, lupus érythémateux, pneumonie ou néphrite interstitielles justifient l'arrêt du traitement et son remplacement immédiat par un autre antiépileptique en vue d'éviter un état de mal lors de l'arrêt de la phénytoïne.

#### 4.9 Surdosage

Dans tous les cas de surdosage ou d'intoxication accidentelle ou non, il est obligatoire d'évacuer le patient en clinique aussitôt que possible afin de pouvoir surveiller efficacement l'évolution des symptômes et d'instaurer une thérapie adaptée au monitoring des fonctions vitales. La dose létale moyenne pour l'adulte se situe entre 2 et 5 g. Des taux sériques supérieurs à 20 µg/ml provoquent des phénomènes toxiques.

**Symptômes** : Troubles digestifs, nystagmus, ataxie, coma, hypotension et mort par défaillance respiratoire et apnée, dysarthrie et non-réactivité des pupilles. Pour la phénytoïne, les symptômes de surdosage peuvent être paradoxalement des crises épileptiques.

**Traitement** : Les mesures habituelles en cas d'intoxication (lavage d'estomac, diurèse forcée, charbon activé, oxygène, vasopresseurs et ventilation assistée) seront appliquées ainsi que la mise en place éventuelle d'une hémoperfusion. Il est obligatoire de réintroduire dès que possible une thérapeutique anticonvulsivante afin d'éviter les risques d'un status epilepticus par suite de l'arrêt de la prise de médicament.

### 5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

*Classe pharmacothérapeutique : ; Antiépileptiques – dérivés de l'hydantoïne Code ATC: N03AB02*

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La phénytoïne appartient au groupe des dérivés de l'hydantoïne.

La phénytoïne est un anticonvulsivant non hypnotique. Elle est active sur les convulsions électriques, supprimant la phase tonique, mais non la phase clonique. Elle ne modifie pas les anomalies électro-encéphalographiques. Elle n'agit pas sur les crises provoquées par le pentaméthylène-tétrazol et n'a aucune action sur le Petit Mal. Elle est active sur le Grand Mal.

Elle déprime les excitations répétitives aussi bien sur les neurones que sur les fibres nerveuses car elle réduit la potentialisation post-tétanique en hyperpolarisant la membrane cellulaire : elle réduit donc l'excitabilité et la conductibilité. Elle semble inhiber les voies afférentes.

#### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Par suite de sa faible solubilité, la phénytoïne est lentement mais presque totalement résorbée par le tractus gastro-intestinal (80 à 95 % selon les auteurs). Le degré d'acidité au niveau stomacal influence la rapidité et le taux d'absorption. De même, la nourriture peut également exercer une influence sur l'absorption. Elle se fixe pour 90 pour cent sur les protéines plasmatiques. Elle se concentre dans le foie, le rein, les glandes salivaires, les graisses. Le volume de distribution se situe aux environs de 0,7 l/kg.

La phénytoïne est métabolisée à plus de 97 % au niveau du foie. La quantité de phénytoïne inchangée retrouvée dans les urines ne dépasse pas 2 % de la prise orale.

Les métabolites sont excrétés par la bile et après hydrolyse dans l'intestin subissent un cycle entéro-hépatique.

Ce métabolisme s'effectue par les microsomes hépatiques et produit des dérivés p- et m-hydroxylés qui sont éliminés sous forme de glycuronides. L'excrétion des métabolites, inactifs du point de vue de l'activité anticonvulsivant, s'effectue essentiellement par le rein. Il faut signaler que la pharmacocinétique de la phénytoïne est dose-dépendante: le métabolisme est proportionnel à la quantité de phénytoïne sérique lorsque les taux plasmatiques sont faibles.

Cependant, ce métabolisme étant saturable, il est possible que lorsque les taux thérapeutiques sont atteints, une faible addition de phénytoïne puisse provoquer des symptômes d'intoxication. La demi-vie plasmatique de la phénytoïne varie de 12 à 36 heures avec une moyenne de 24 heures chez la plupart des patients. Lors d'absorptions répétées, l'état de pseudo-équilibre (steady-state) des concentrations plasmatiques n'est atteint qu'après une semaine environ.

Ce métabolisme comporte de grandes variations interindividuelles, tandis que le créneau thérapeutique est très étroit.

Les taux plasmatiques effectifs en épilepsie se situent entre 5 et 20 mg/ml, à partir de 20 mg/ml, des signes d'intoxication peuvent apparaître. Lors de troubles des fonctions hépatiques et/ou rénales, la liaison aux protéines plasmatiques est notablement plus faible.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet

## 6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Amidon de blé, Amidon Prégélatiné, Trisilicate de magnésium, Carmellose sodique, Talc, Stéarate de magnésium

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15°C – 25°C).

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 100 ou 1000 comprimés emballés sous plaquette thermoformée (Alu/PVC)

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Kela pharma nv/sa  
Industriepark West 68  
B-9100 SINT-NIKLAAS

## 8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE 019293

## 10 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Première autorisation: 01/10/1961



Renouvellement de l'autorisation: 01/04/2009

**11 DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE**

03/2009