

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MÉDICAMENT

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. Diphantoïne ne peut jamais être utilisé pour traiter les cas d'épilepsie petit mal.

4.2 *Posologie et mode d'administration*

La posologie est indiquée à titre indicatif et mentionne la dose moyenne à utiliser. Chez certains patients, l'affection peut déjà être maîtrisée avec des taux plasmatiques plus faibles.

Il est recommandé de prendre les comprimés avec un demi-verre d'eau. En raison du métabolisme particulier de la phénytoïne, il est important de prendre les doses en respectant un horaire aussi strict que possible, de préférence pendant les repas.

Adultes : 2 à 6 mg/kg par jour.

La dose classique est de 3 comprimés par jour. La dose quotidienne maximale chez l'adulte est de 500 à 600 mg par jour. Dans la plupart des cas, des effets secondaires apparaissent à partir de 600 mg/jour, en raison de la toxicité du produit.

Enfants âgés de 5 à 14 ans : 3 à 8 mg/kg par jour.

Administrer une dose initiale de 1 à 2 comprimés par jour, puis déterminer la posologie la plus adéquate.

Enfants de moins de 5 ans : 3 à 8 mg/kg par jour.

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

La demi-vie de la phénytoïne peut varier selon l'individu et dépend également des autres médicaments pris simultanément. Il est donc impossible de déterminer à l'avance si la dose quotidienne doit être répartie en une seule ou en plusieurs prises.

On débutera généralement le traitement avec une dose répartie en trois prises. En fonction de l'évolution des crises ou de l'évolution ultérieure des tracés EEG enregistrés à divers moments de la journée, modifier le moment des prises du médicament.

Les concentrations plasmatiques efficaces se situent généralement entre 5 et 12 µg/ml chez l'adulte et entre 10 et 20 µg/ml chez l'enfant. Les concentrations toxiques sont supérieures à 20 µg/ml. Les différences entre les taux thérapeutiques chez l'adulte et l'enfant s'expliquent uniquement par la différence d'activité enzymatique des microsomes hépatiques, qui est plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. La posologie ne peut être modifiée qu'après l'atteinte d'un état d'équilibre.

Dans certains cas, on observe une détérioration du contrôle des crises nécessitant une diminution de la posologie, ce qui s'explique par le fait que des doses toxiques peuvent déclencher des crises d'épilepsie.

Toute augmentation ou diminution de la posologie doit s'effectuer d'une manière progressive ; tout arrêt brutal de la thérapie peut provoquer un état de mal épileptique.

Chez le patient, le point de saturation peut être atteint de plusieurs manières, en fonction de l'urgence du traitement :

- a) 1 000 mg à raison de 50 mg/minute par voie intraveineuse pour un adulte, à administrer tout en contrôlant la tension artérielle, le pouls et la fréquence respiratoire.

Chez les enfants, administrer 10 à 15 mg/kg, quel que soit l'âge, de la même manière et à raison de 25 mg/minute. Réaliser les mêmes contrôles que chez l'adulte.

Les taux sériques thérapeutiques sont atteints après environ 20 minutes.

- b) 1 000 mg par voie orale, en une seule prise, chez les adultes (c.-à-d. 10 comprimés), puis 300 mg par jour, à répartir régulièrement sur la journée en trois prises de 100 mg, à prendre avec lait ou pendant les repas.

Chez les enfants, prendre 15 mg/kg/jour, quel que soit l'âge, en une seule prise, puis 5 mg/kg/jour.

Les taux sériques thérapeutiques sont atteints après 4 à 6 heures.

- c) 3 prises de 300 mg, à raison d'une prise toutes les 8 heures, puis 300 mg/jour, à répartir régulièrement sur la journée en trois prises, à prendre avec lait ou pendant les repas.

Chez les enfants, 5 mg/kg toutes les 8 heures le premier jour, puis 5 mg/kg/jour, quel que soit l'âge.

Les taux sériques thérapeutiques sont atteints après 24 à 30 heures.

- d) 300 mg/jour chez l'adulte, à répartir régulièrement en 3 prises.

5 mg/kg/jour chez les enfants, quel que soit l'âge, à répartir régulièrement en 3 prises.

Les taux sériques thérapeutiques sont atteints en 5 à 15 jours.

Si nécessaire, l'augmentation de la posologie doit s'effectuer à raison de 25 mg par jour, tant chez l'adulte que chez les enfants, quel que soit l'âge. L'augmentation doit être très lente, c.-à-d. une seule augmentation par semaine à partir du moment où les taux sériques thérapeutiques théoriques sont atteints. Cette adaptation de dose doit se baser sur la réponse clinique et doit également tenir compte de l'éventuelle survenue d'effets indésirables (en particulier nystagmus). Un dosage des taux sériques ne peut être réalisé qu'au moment où l'on estime que les taux sériques ont atteint un état d'équilibre.

Selon la méthode de saturation utilisée (voir ci-dessus), le premier dosage doit s'effectuer :

- le lendemain matin dans la situation a) et dans la situation b), après 48 heures dans la situation c) et seulement après 15 à 20 jours dans la situation d). L'augmentation de la dose ne pourra alors débuter qu'après ces délais respectifs.

Il n'existe aucun âge minimal pour l'administration de phénytoïne car elle peut être utilisée dès la naissance en cas de traumatisme crânien pour prévenir les crises d'épilepsie post-traumatiques. Elle s'administre en dissolvant les comprimés ou en utilisant la forme injectable.

Arrêt du traitement et changement d'antiépileptique :

L'arrêt du traitement doit s'effectuer en diminuant progressivement la dose quotidienne, sur une période de minimum 14 jours. Au cours de cette même période, il est absolument nécessaire d'introduire le nouvel antiépileptique que l'on souhaite utiliser, en l'introduisant également d'une manière progressive.

Le changement d'antiépileptique, c.-à-d. le remplacement de la phénytoïne par un autre antiépileptique, peut s'effectuer selon le schéma général suivant :

- Première semaine : diminuer d'un tiers la posologie actuelle de l'antiépileptique en cours et introduire le nouvel antiépileptique à raison d'un tiers de la dose prévue.

- Deuxième semaine : diminuer de moitié la posologie actuelle de l'antiépileptique en cours et introduire le nouvel antiépileptique à raison de la moitié de la dose prévue.

- *Troisième semaine* : arrêter totalement l'administration du premier antiépileptique et le remplacer par la dose prévue du nouvel antiépileptique.

Pendant toute cette période, le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale très étroite, en particulier durant la troisième semaine, un moment où il faudra très probablement ajuster la posologie du nouvel antiépileptique. Cette surveillance médicale est absolument nécessaire pour éviter la survenue de crises, suite à des taux sériques trop faibles de l'antiépileptique concerné.

4.3 Contre-indications

Absolues

- Dyscrasies sanguines, bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire de second ou troisième degré, décompensation cardiaque, syndrome d'Adams-Stokes.
- Hypersensibilité aux hydantoïnes ou à l'un des excipients. Chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité, la prudence est de rigueur avec les substances actives de structure comparable (barbituriques, succinimides, oxazolidinediones).
- Porphyrie aiguë intermittente.

Relatives

- Affections hépatiques et rénales
- Hépatite virale aiguë

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- La consommation de boissons alcoolisées est interdite pendant un traitement par phénytoïne : la non-observance de cette règle peut provoquer une augmentation de la fréquence des crises ainsi que leur aggravation. L'utilisation prolongée d'alcool peut diminuer les taux plasmatiques de phénytoïne. Par contre, en cas de consommation occasionnelle habituelle à excessive d'alcool, on observe une augmentation des taux plasmatiques.
- La non-observance du traitement et/ou son arrêt brutal peuvent provoquer un état de grand mal épileptique.
- La numération sanguine (y compris la numération plaquettaire) et la formule sanguine doivent être déterminées avant et régulièrement pendant toute la durée du traitement.
- Au début du traitement, les valeurs hépatiques doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.
- La détermination des taux sériques est importante car en cas d'insuffisance rénale, d'urémie et d'hypoalbuminémie, la dose doit être diminuée.
- Il est conseillé d'avoir une bonne hygiène buccale et de surveiller l'état des gencives, en raison d'une possibilité d'hyperplasie gingivale.
- Les hydantoïnes peuvent accélérer le métabolisme de la vitamine D et de l'acide folique et provoquer ainsi une ostéomalacie et une anémie mégaloblastique pendant un traitement prolongé. Il est recommandé d'administrer des suppléments d'acide folique et de vitamine D.
- La phénytoïne peut avoir un effet défavorable sur l'activité de la pilule contraceptive contenant moins de 50 microgrammes d'œstrogène (pilule « sub-50 »). Il est donc conseillé de prescrire un contraceptif oral contenant plus de 50 µg d'œstrogène.
- La phénytoïne peut modifier les résultats biochimiques suivants : sucre, calcium, iodé fixé aux protéines (PBI), phosphatases alcalines, gamma-glutamyltranspeptidase, tests à la dexaméthasone et à la métapyrone.
- Chez les patients ayant une affection hépatique secondaire à une réduction de la capacité de liaison aux protéines sériques, induisant des taux plus élevés de phénytoïne libre, il est conseillé de diminuer la dose quotidienne afin d'éviter l'atteinte des taux sériques toxiques. Cette adaptation de la dose peut également s'avérer

nécessaire chez les personnes âgées et doit s'effectuer en fonction des taux plasmatiques de phénytoïne « libre » afin de revenir à des taux sériques thérapeutiques non toxiques.

- En raison de la modification de certains paramètres pharmacocinétiques (en particulier le V_{max}) chez les patients de plus de 60 ans, il est souvent nécessaire de diminuer de 20 % la posologie de la phénytoïne pour maintenir des taux sériques non toxiques (c.-à-d. 15 µg/ml).
- Même si de nombreux auteurs affirment que les variations de poids ont peu d'effet sur la posologie de la phénytoïne, il est néanmoins conseillé d'en tenir compte pendant l'instauration du traitement, en particulier chez les enfants et les patients obèses.
- Des idées et un comportement suicidaires sont mentionnés chez les patients traités par antiépileptiques et cela pour diverses indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées par placebo réalisées avec des antiépileptiques a démontré un risque légèrement accru d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données pharmaceutiques disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec la phénytoïne. Les patients doivent donc être surveillés afin de détecter les signes éventuels d'idées et de comportement suicidaires. Dans ce cas, un traitement adéquat doit être envisagé. Conseiller aux patients (et à leurs dispensateurs de soins) de solliciter une aide médicale en cas d'apparition de signes indicateurs d'idées et de comportement suicidaires.
- Arrêter le traitement si une éruption cutanée apparaît. Si l'éruption s'accompagne de la formation de vésicules, d'une desquamation ou d'un purpura, ou si l'on suspecte un lupus érythémateux, envisager un autre traitement. Si l'éruption cutanée est d'un type plus léger, le traitement peut être poursuivi après sa disparition complète, sauf si elle réapparaît au cours de la réintroduction du traitement.
- Des réactions cutanées potentiellement fatales telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été mentionnées en cas d'utilisation de phénytoïne.
Informer les patients concernant les signes et les symptômes de ces affections et surveiller étroitement les patients en vue de détecter ces éruptions cutanées. Le risque de SSJ et de NET est le plus élevé pendant les premières semaines du traitement.
Si des symptômes ou des signes de SSJ ou de NET apparaissent (p. ex. éruption cutanée croissante s'accompagnant souvent de lésions bulleuses ou muqueuses), le traitement par phénytoïne doit être arrêté.
Les meilleurs résultats de prise en charge d'un SSJ ou d'une NET sont obtenus en cas de diagnostic précoce et d'arrêt immédiat de l'administration du médicament responsable. Un arrêt précoce du traitement fournit un meilleur pronostic.
Si le patient a développé un SSJ ou une NET suite à l'utilisation de phénytoïne, le traitement ne peut jamais être réintroduit chez ce patient.
- Le HLA-B*1502 peut être associé à un risque accru de développer le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) chez les sujets d'origine chinoise Han ou thaïlandaise qui sont traités par phénytoïne. Chez les patients présentant un résultat positif pour HLA-B*1502, un traitement par phénytoïne ne peut être envisagé que si l'on estime que les bénéfices sont supérieurs aux risques.
Au sein de la population caucasienne et japonaise, la fréquence de l'allèle HLA-B*1502 est extrêmement faible et il est donc actuellement impossible de tirer des conclusions concernant un risque éventuel. On ne dispose actuellement d'aucune information adéquate concernant le risque éventuel au sein d'autres groupes ethniques.
- Passage d'un traitement par phénytoïne sodique à un traitement par phénytoïne : au cours de ce changement de traitement, être attentif au fait qu'en raison d'une meilleure libération du comprimé de phénytoïne, les concentrations plasmatiques maximales peuvent augmenter de 15 à 20 % après une administration unique et répétée. Au cours de ce passage, tenir compte de la survenue éventuelle d'effets

indésirables. Un contrôle régulier des taux plasmatiques est donc recommandé. En cas d'augmentation de la posologie initiale, la dose ne doit pas être augmentée de plus de 46 mg tous les 7 à 10 jours. De faibles augmentations de la posologie peuvent induire une forte élévation de la fraction libre présente dans le plasma, en raison de la pharmacocinétique non linéaire et de la forte liaison aux protéines plasmatiques (90 %). Normalement, le traitement ne peut pas être arrêté brutalement. Si un arrêt brutal s'avère néanmoins nécessaire en raison d'effets toxiques, poursuivre la thérapie avec une dose adéquate d'un autre antiépileptique.

- La prudence est de rigueur en cas d'hépatite virale aiguë. Dans de nombreux cas, l'utilisation d'une posologie plus faible que la normale rend possible le traitement par phénytoïne.
- 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'interactions

Médicaments augmentant les taux plasmatiques de phénytoïne :

Acide acétylsalicylique, héparine, sulfamides, tolbutamide, antihistaminiques H2 (cimétidine, ranitidine, oméprazole), benzodiazépines (clobazam, chlordiazépoxide, diazépam, diltiazem), antituberculeux (isoniazide, acide para-aminosalicylique), dérivés de la coumarine et de la dicoumarine (dicoumarol, phenprocoumone, warfarine), certains AINS (azapropazone, ibuprofène, phénylbutazone), chloramphénicol, dérivés azolés (métronidazole, miconazole itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole), disulfirame, amiodarone, allopurinol, flucytosine, fluoxétine, fluvoxamine, rispéridone, cyclosépine, triméthoprime, œstrogènes, halothane, méthylphénidate, phénothiazines, oxcarbazépine, certains analogues de la pyrimidine (fluorouracil, capécitabine), succinimides, ticlopidine, trazodone, dextropropoxyphène, sertraline, certains antiépileptiques (felbamate, phénéturide, progabide, stiripentol, sultiam, topiramate, rémacémide, rufinamide, acide valproïque), halopéridol, chlorpromazine, clomipramine, macrolides (clarithromycine, érythromycine, téthromycine, troléandomycine), dexaméthasone, imipramine, nilutamide, pipérine, tizanidine, voriconazole, consommation aiguë d'alcool.

Médicaments diminuant les taux plasmatiques de phénytoïne :

Clonazépam, clofazimine, acide folique, réserpine, sucralfate, ciprofloxacine, aminophylline, rifampicine, rifapentine, vigabatrine, consommation chronique d'alcool, certains médicaments anti-tumoraux (bléomycine, cisplatine, carboplatine, doxorubicine, vinblastine), diazoxide, pyridoxine, aprépitant, paroxétine, ritonavir. Les préparations contenant du calcium et les antiacides peuvent causer des problèmes d'absorption et ne peuvent pas être utilisés en association avec la phénytoïne.

En cas d'ajout de phénytoïne à une alimentation entérale, l'absorption de la phénytoïne peut diminuer.

Médicaments augmentant ou diminuant les taux plasmatiques de phénytoïne :

Barbituriques, carbamazépine, erlotinib, l'arrêt d'une polythérapie, vaccin contre la grippe.

Médicaments dont les taux plasmatiques peuvent être diminués par la phénytoïne :

Corticostéroïdes, statines, busulfan, glycosides digitaliques, mexiletine, disopyramide, erlotinib, œstrogènes, furosémide, contraceptifs, quinidine, félodipine et nisoldipine, quetiapine, rifampicine, certains antiépileptiques (prégabaline, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, éthosuximide, phénéturide, rufinamide, stiripentol, tiagabine, zonisamide, valproate), théophylline, vitamine D, iodé, dexaméthasone, métapyrone, glucose, phosphatase alcaline et gamma-glutamyltranspeptidase, benzodiazépines, antidépresseurs et antipsychotiques (chlorpromazine, aripiprazole, clozapine, olanzapine, rispéridone, ziprasidone, clomipramine et imipramine), médicaments antimicrobiens ou antifongiques (caspofungine, doxycycline, itraconazole, kéroconazole, métronidazole,

posaconazole, voriconazole), médicaments antinéoplasiques (bexarotène, cyclophosphamide, imatinib, irinotécan, méthotrexate, paclitaxel, tamoxifène), immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), médicaments antiviraux (aciclovir, amprénavir, étravirine, délavirdine, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir), dérivés du cortisol, dextropropoxyphène, dihydropyridine, antagonistes du calcium, fentanyl, méthadone, lévodopa, lidocaïne, mèbendazole, métapyrone, halopéridol, aprépitant, bupropione, géfitinib, méthoxsalène, paroxétine, praziquantel, rémacémide, sirolimus, tirilazad, vérapamil.

Primidone : la phénytoïne augmente la transformation métabolique de la primidone en phénobarbital ; l'effet final est une augmentation des taux de phénobarbital.

Paracétamol, augmentation de l'hépatotoxicité par accélération du métabolisme.

Médicaments dont les **taux plasmatiques sont augmentés ou diminués par la phénytoïne** :

Thyroxine, curarisants (pancuronium, tubocurarine, vécuronium), phénobarbital, dérivés de la coumarine et de la dicoumarine (warfarine).

Interactions pharmacodynamiques :

Les IMAO et les antidépresseurs tricycliques sont capables de déclencher des crises convulsives.

L'association avec des IMAO et des médicaments induisant une aplasie médullaire doit être évitée. Il est également indiqué de ne pas associer la phénytoïne avec des médicaments susceptibles d'induire une dépression de la moelle osseuse, car la phénytoïne peut éventuellement causer un effet dépresseur supplémentaire.

Acétazolamide : l'ostéomalacie secondaire à la phénytoïne peut augmenter.

Béclamide : risque accru de leucopénie.

Lévométhadyl : augmentation de la toxicité cardiaque.

Phytothérapie

Les médicaments contenant du millepertuis peuvent diminuer l'effet de la phénytoïne et cet effet peut persister jusqu'à deux semaines après l'arrêt de l'utilisation du millepertuis.

4.6 Grossesse et allaitement

Pour tous les antiépileptiques, on a démontré que le nombre global de malformations est 2 à 3 fois plus élevé chez les descendants de femmes épileptiques traitées que chez ceux de la population générale (environ 3 %). Aucun lien causal n'a néanmoins été démontré entre le traitement par phénytoïne et les malformations, car des effets génétiques ou la maladie elle-même peuvent jouer un rôle plus important. Les malformations les plus fréquentes sont des fentes labiales et des anomalies cardiovasculaires. En cas de prise de phénytoïne durant les trois premiers mois de la grossesse, il existe un risque de développer un syndrome spécifique, le *Syndrome Foetal à l'Hydantoïne*, qui s'accompagne d'anomalies faciales et crâniennes, d'une hypoplasie des phalanges distales, d'un retard de croissance intra-utérin et d'un retard mental.

Dans tous les cas, le risque tératogène en cas d'une exposition pendant le premier trimestre semble plutôt faible. Une monothérapie de phénytoïne induit une légère augmentation du risque moyen de malformations fœtales généralement liées à la maladie elle-même. Les risques sont sans doute plus importants en cas de polythérapie médicamenteuse.

On connaît quelques cas où l'utilisation de phénytoïne pendant la grossesse a induit une malignité chez l'enfant, principalement des neuroblastomes. Une hypocalcémie, une tétanie et une hypophosphatémie sont survenues chez des enfants issus d'une mère épileptique ayant utilisé de la phénytoïne pendant la grossesse. On observe également une diathèse hémorragique néonatale et une chondrodysplasie ponctuée. La vitamine K peut éventuellement corriger cet effet et peut être administrée à la mère avant l'accouchement ou à l'enfant après la naissance, en adaptant la dose sur base de son poids.

L'utilisation de phénytoïne peut induire un déficit en vitamine D s'accompagnant d'une hypocalcémie et un déficit en acide folique, ce qui peut nécessiter la prise de vitamine D et d'acide folique.

Un dérèglement de l'équilibre du phosphore et du calcium ainsi qu'une déminéralisation osseuse peuvent survenir mais sont rares.

Sur base de ces données :

- il n'est pas nécessaire de déconseiller une grossesse à la patiente mais il faut évaluer les bénéfices et les inconvénients de l'utilisation de phénytoïne pendant la grossesse.
- dans ces cas, il est important de diminuer la posologie de la phénytoïne à la dose strictement nécessaire pour éviter l'apparition de crises pendant la grossesse.

En raison du métabolisme des oestroprogestatifs, les taux sériques de phénytoïne libre subissent parfois des variations importantes pendant la grossesse, ce qui nécessite une adaptation de la posologie.

Une surveillance rigoureuse de la femme enceinte est nécessaire. En plus des précautions habituelles, une surveillance des taux sériques de phénytoïne, d'acide folique, de vitamine D et de calcium est également nécessaire.

Allaitement :

L'allaitement est déconseillé en raison du passage de phénytoïne dans le lait maternel et du risque toxique qui y est associé. Le risque est faible lorsque la mère reçoit la posologie thérapeutique. On connaît un seul cas de méthémoglobinémie, d'étourdissements et de diminution du réflexe de succion chez un bébé.

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

En raison du profil d'effets indésirables, l'administration de phénytoïne peut probablement avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut donc déconseiller aux patients de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines après l'administration de phénytoïne.

4.8 Effets indésirables

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Lymphadénopathie incluant une hyperplasie bénigne des ganglions lymphatiques, un pseudolymphome, un lymphome et la maladie de Hodgkin.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Complications hématopoïétiques (parfois fatales) : thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, granulocytopénie, agranulocytose, pancytopenie, suppression médullaire, macrocytose et anémie mégaloblastique (qui peuvent généralement être traitées par l'administration d'acide folique à raison de 0,5 mg par jour). Autres affections rares : éosinophilie, anémie hémolytique et aplasique, maladie granulomateuse, neutropénie, hémophilie induite, adénopathie pseudolymphomateuse (pouvant éventuellement évoluer en une forme maligne de lymphome), troubles de la coagulation (surtout par interférence avec le métabolisme de la vitamine K).

Affections du système immunitaire

Le *Syndrome d'Hypersensibilité* (rare) se caractérise par des symptômes tels que des arthralgies, une éosinophilie, une fièvre, une inflammation hépatique, une diarrhée, une anorexie, une néphrite, une anémie, une thrombocytopénie, une lymphadénopathie ou une éruption cutanée mais le syndrome ne se limite pas à ces symptômes (p. ex. syndrome DRESS, une éruption cutanée médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques ; syndrome AHS, syndrome d'hypersensibilité

aux antiépileptiques). D'autres affections immunologiques sont le lupus érythémateux disséminé, une splénomégalie, des troubles de l'immunité humorale et cellulaire, des réactions anaphylactoïdes et une anaphylaxie.

Affections endocriniennes

Gynécomastie, hyperglycémie, hyperprolactinémie, hypoprotéinémie et diminution des taux de testostérone (très rare). La phénytoïne inhibe la libération de l'hormone antidiurétique (ADH) au cours des syndromes s'accompagnant d'une augmentation de la sécrétion d'ADH. Les taux d'hormones thyroïdiennes peuvent diminuer. Sauf en cas de dysfonction clinique marquée de la thyroïde, ces résultats biologiques ont peu de signification clinique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Porphyrie et augmentation des taux de HDL-cholestérol. La phénytoïne interfère avec le métabolisme de la vitamine D et peut provoquer une ostéomalacie dans de rares cas.

Affections psychiatriques

Éventuel effet négatif sur les fonctions et les aptitudes cognitives et comportementales. Aux doses élevées, la phénytoïne peut provoquer une confusion, un comportement agressif, une perte de mémoire, une agitation, une nervosité, des hallucinations, un délire, des symptômes psychotiques, une dépression ou une manie.

Affections du système nerveux

Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par phénytoïne concernent le système nerveux central et sont généralement dose-dépendants : nystagmus, ataxie, difficultés d'élocution à mutisme et altération de la coordination. Des étourdissements, une insomnie, des paresthésies, une somnolence, une encéphalopathie, une atrophie ou une dysfonction cérébelleuse dégénérative, une perte de mémoire, des convulsions motrices, des crises d'épilepsie paradoxales et des céphalées ont également été rapportées. On connaît quelques rares cas de dyskinésie induite par la phénytoïne, incluant une chorée, des troubles de la conduction neuromusculaire, une choréo-athéose, une dystonie, des tremblements et un astérixis. Une polyneuropathie périphérique principalement sensorielle a été mentionnée chez des patients ayant reçu un traitement prolongé par phénytoïne. Une paralysie d'un seul membre est survenue de manière très sporadique.

Affections oculaires

Rare : cataracte, cécité des couleurs et paralysie des muscles oculaires.

Affections cardiaques

Anomalies de l'ECG telles qu'un allongement de l'intervalle PR, un élargissement des complexes QRS, un allongement des segments ST et des anomalies de l'onde T, pouvant donner lieu à des effets toxiques.

Affections vasculaires

Dans certains cas, la tension artérielle est augmentée et le rythme cardiaque est anormalement lent. On connaît quelques cas de périartérite noueuse secondaire à un traitement par phénytoïne.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Pneumonie, insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire et infiltration pulmonaire (très rare).

Affections gastro-intestinales

Nausées, haut-le-cœur, constipation, troubles ou perte du goût (une seule fois), glossopyrosis. Les troubles gastro-intestinaux apparaissant normalement au début du traitement disparaissent généralement avec le temps.

Affections hépatobiliaires

Hépatite toxique, hépatotoxicité, hépatomégalie, atteinte hépatique et nécrose hépatique (sporadique). Une augmentation asymptomatique des taux d'enzymes hépatiques a été signalée. Si les taux de SGOT et de SGPT augmentent, confirmer la présence d'une atteinte hépatique au moyen d'examens complémentaires. Une augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase est fréquemment observée et n'a aucune signification clinique. En ce qui concerne l'augmentation des valeurs des tests de fonction hépatique, il est impossible d'indiquer une valeur seuil imposant l'arrêt ou la suspension du traitement par phénytoïne. On admet généralement que le traitement doit être arrêté si les taux de transaminases deviennent trois fois plus élevés que la limite supérieure de la normale. Cet arrêt du traitement ne doit pas s'effectuer brutalement mais la posologie doit être diminuée progressivement sur une période d'environ une semaine, en fonction de la dose administrée. Après la normalisation des taux de transaminases, le traitement peut être repris à la dose efficace minimale. Dans ces conditions, si les taux deviennent à nouveau trois fois plus élevés que la normale, il est indiqué d'arrêter définitivement le traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des réactions cutanées sévères telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été mentionnées (voir rubrique 4.4). Pigmentation brune du visage et du cou. Fréquence : très rare.

Des manifestations dermatologiques telles qu'une éruption cutanée ou un prurit, s'accompagnant parfois d'une fièvre, peuvent survenir. L'éruption cutanée de type rubéole, de type rougeole ou de type purpura, ou le prurit sont relativement rares. L'éruption cutanée de type rougeole est plus fréquente que les autres types de dermatite. D'autres affections dermatologiques plus sévères, parfois fatales, incluent la dermatite bulleuse, exfoliative ou purpurique et le lupus érythémateux (disséminé). Une hypertrichose, un hirsutisme et un érythème polymorphe ont été rarement mentionnés. Une érythrodermie, un mycosis fongoïde et un œdème du visage ont été très rarement mentionnés.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Une détérioration des traits du visage, une augmentation du volume des lèvres et une hyperplasie gingivale ont été mentionnées. Une fasciite, une myosite, une rhabdomyolyse et une arthrite aiguë ont été très rarement associées au traitement par phénytoïne. Une hypertrophie gingivale semble survenir chez environ 30 % des patients. Il est possible de limiter cet effet grâce à une bonne hygiène dentaire et à un brossage soigneux des dents après chaque repas. Une myasthénie grave a été rarement rapportée.

Une diminution de la densité minérale osseuse, une ostéopénie, une ostéoporose et des fractures ont été rapportées chez des patients ayant reçu un traitement prolongé par Diphantoïne. On ignore le mécanisme sous-jacent de cette atteinte du métabolisme osseux induite par Diphantoïne.

Affections du rein et des voies urinaires

Néphrite interstitielle, néphrotoxicité, insuffisance rénale (rare).

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Chondrodysplasie ponctuée chez l'enfant.

Affections des organes de reproduction et du sein

Maladie de La Peyronie et priapisme (quelques fois).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Intoxication aux dérivés de l'hydantoïne.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants sont les mêmes que chez les adultes, mais avec en plus les effets cognitifs et comportementaux suivants chez les enfants : dyskinésie, troubles de l'équilibre, fatigue, troubles

émotionnels, anomalies des tests neuropsychologiques, troubles cognitifs et troubles de l'attention.

4.9 Surdosage

Dans tous les cas de surdosage ou d'intoxication accidentelle ou non, il est nécessaire d'hospitaliser le patient au plus vite afin de pouvoir surveiller efficacement l'évolution des symptômes et d'instaurer une thérapie adéquate s'accompagnant d'une surveillance des fonctions vitales.

Symptômes : La dose létale chez les enfants est inconnue. La dose létale moyenne chez les adultes se situe entre 2 et 5 grammes. Les premiers symptômes de surdosage sont : nystagmus, ataxie et dysarthrie. D'autres signes sont : tremblements, hyperréflexie, léthargie, troubles de l'élocution, nausées et haut-le-cœur. Au niveau cardiovasculaire, on peut également observer les symptômes suivants : hypotension, bradycardie sinusale et arrêt cardiaque sinusal transitoire. Le patient peut tomber dans le coma et le décès peut être consécutif à une dépression respiratoire et circulatoire. Même s'il existe une importante variabilité interindividuelle au niveau des concentrations plasmatiques toxiques de phénytoïne, un nystagmus apparaît généralement à des taux sériques de 20 µg/ml, une ataxie à des taux de 30 µg/ml et une dysarthrie et une léthargie à des taux > 40 µg/ml. En cas de surdosage – ce qui est également contradictoire – des crises d'épilepsie peuvent survenir.

Traitements : Le traitement d'un surdosage est non spécifique car il n'existe aucun antidote. Prendre les mesures habituelles appliquées en cas d'intoxication ou de surdosage. En cas d'intoxication, utiliser le lavage gastrique, la diurèse forcée, le charbon actif, l'oxygène, les vasopresseurs et la ventilation assistée. On peut également passer à une hémodialyse.

Traitements immédiats : diurèse forcée et hémoperfusion. En cas d'hypotension persistante ou de bradarythmies persistantes, avoir recours à l'injection intraveineuse de 0,3 à 0,5 mg d'atropine, à répéter si nécessaire en respectant un intervalle de 15 minutes, sans dépasser la dose de 1,5 à 2 mg chez les adultes et de 0,5 mg à 1 mg chez les enfants (dose moyenne chez les enfants : 10 à 20 µg/kg).

L'hémodialyse peut également être envisagée car la phénytoïne ne se lie pas totalement aux protéines plasmatiques.

Il est nécessaire de réintroduire au plus vite une thérapie anticonvulsive afin d'éviter le risque de mal épileptique qui serait consécutif à l'interruption de la prise des médicaments.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : *Antiépileptiques – Dérivés de l'hydantoïne.*

Code ATC : N03AB02

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

La phénytoïne est un anticonvulsivant non hypnotique. Elle agit sur les convulsions électriques, elle neutralise la phase tonique mais pas la phase clonique. Elle ne modifie pas les anomalies de l'électroencéphalogramme. La phénytoïne est active sur les crises de type « grand mal ». Elle n'agit pas sur les convulsions pentétrazoliques et n'exerce aucun effet sur les crises « petit mal ». La phénytoïne inhiberait les voies efférentes. Elle réprime les excitations répétitives, tant sur les neurones que sur les fibres nerveuses, car elle réduit la potentialisation post-tétanique en hyperpolarisant la membrane cellulaire. L'excitabilité et la conductibilité sont donc réduites.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la phénytoïne dépend de la liaison aux protéines plasmatiques, de l'évolution non linéaire des concentrations et de l'excrétion, et du métabolisme régulé par les cytochromes P (CYP). La pharmacocinétique de la phénytoïne est dose-dépendante. La métabolisation est proportionnelle aux concentrations sanguines de phénytoïne lorsque les taux plasmatiques sont faibles. Cette métabolisation est néanmoins saturable, d'une manière telle que lorsque les taux thérapeutiques sont

atteints, l'ajout d'une faible quantité de phénytoïne peut provoquer des symptômes d'intoxication. Il existe une grande variabilité interindividuelle au niveau du métabolisme, alors que l'index thérapeutique est étroit. La détermination des concentrations plasmatiques est dès lors indispensable. En cas d'épilepsie, les taux plasmatiques efficaces se situent entre 5 et 20 µg/ml ; à partir de 20 µg/ml, des symptômes d'intoxication peuvent survenir. La vitesse de métabolisation est plus élevée chez les enfants, chez les femmes enceintes et chez les patients victimes d'un traumatisme aigu. La vitesse de métabolisation est plus lente chez les patients âgés et chez un faible nombre d'individus en raison de facteurs génétiques.

En raison de sa moins bonne solubilité, la phénytoïne est lentement mais presque totalement résorbée par le tractus gastro-intestinal (80 à 90 %). Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 90 %.

Le degré d'acidité gastrique influence la vitesse et le degré d'absorption. L'alimentation parentérale peut également avoir un effet sur l'absorption.

Le taux de liaison de la phénytoïne aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) est d'environ 90 % ; la liaison est plus faible en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique ; en cas d'hypoalbuminémie, la valeur normale de la fraction libre (10 %) augmente de 1 % pour chaque réduction de 0,1 g des taux sériques d'albumine en-dessous de 30 g/l.

La phénytoïne s'accumule dans le foie, les reins, les glandes salivaires et le tissu graisseux. Le volume de distribution est d'environ 0,7 l/kg. Au niveau cérébral et plasmatique, les taux sont plus ou moins comparables. Chez le fœtus, les taux sanguins sont comparables à ceux de la mère. De faibles quantités sont excrétées dans le lait maternel.

95 % de la phénytoïne sont métabolisés dans le foie par le CYP2C9/10 et le CYP2C19 en métabolites inactifs, dont le 5-parahydroxyphényl-5-phénylhydantoïne, qui est le principal métabolite. En raison de la compétition de la phénytoïne avec d'autres médicaments pour ces CYP, l'effet de la phénytoïne ou de ces autres médicaments peut diminuer ou augmenter. La phénytoïne peut également influencer d'autres CYP. Elle augmente notamment la dégradation des contraceptifs oraux par le CYP3A4, ce qui peut donner lieu à une grossesse non désirée.

Plus de 97 % de la phénytoïne est métabolisée dans le foie par les microsomes hépatiques en dérivés t- ou m-hydroxylés qui sont éliminés sous la forme de glucuroconjugués. Étant donné que ce métabolisme est néanmoins saturable, il est possible qu'une faible dose supplémentaire de phénytoïne induise des symptômes d'intoxication lorsque les doses thérapeutiques sont atteintes : une augmentation de 10 % de la dose peut induire un doublement ou un triplement des concentrations plasmatiques. Le métabolisme est proportionnel aux taux sériques de phénytoïne.

Chez la plupart des patients, la demi-vie plasmatique de la phénytoïne varie entre 12 et 36 heures, avec une moyenne de 24 heures. La demi-vie augmente si les taux plasmatiques se situent au niveau toxique. En cas de prises répétées, cela signifie que les taux plasmatiques à l'état d'équilibre ne sont atteints qu'après environ une semaine.

Les métabolites sont excrétés dans la bile et, après hydrolyse dans l'intestin grêle, ils sont incorporés dans le cycle entéro-hépatique. L'élimination des métabolites inactifs s'effectue principalement par voie rénale et représente 60 à 65 % de la dose quotidienne de phénytoïne. Aux doses thérapeutiques, 1 % de la phénytoïne est excrétée sous forme inchangée ; aux doses toxiques, cette valeur peut augmenter jusqu'à 10 %.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de blé, amidon pré-gélatinisé, 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

A conserver à une température ambiante (15°C-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pour administration orale.

Emballage de 100 comprimés, boîte de 1 000 comprimés pour usage hospitalier.

Plaquettes (Alu/PVC) de 10 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament 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
Industriepark West 68
B-9100 SINT-NIKLAAS

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

BE019293.

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1/10/1961

Date de renouvellement de l'autorisation : jj mois aaaa

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mm/aaaa.

Date d'approbation: 03/2014