

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Pr Phénytoïne sodique injectable USP

50 mg/mL

Solution stérile

Anticonvulsivant

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision :
19 septembre 2018

N° de contrôle : 219349

Pr Phénytoïne sodique injectable USP

50 mg/mL

Solution stérile

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anticonvulsivant

INDICATIONS

1. Phénytoïne sodique injectable USP est un anticonvulsivant indiqué pour maîtriser les crises tonico-cloniques (grand mal) et les crises psychomotrices ou partielles (focales).
2. On peut se servir de Phénytoïne sodique injectable USP pour prévenir et traiter les convulsions pendant une intervention neurochirurgicale.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la phénytoïne ou à d'autres hydantoïnes.

Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré et syndrome de Stokes-Adams.

MISES EN GARDE

- a) L'injection intraveineuse doit être administrée **LENTEMENT** afin d'éviter l'extravasation; la vitesse d'injection ne doit pas dépasser 50 mg par minute.
- b) Un œdème, une coloration et une douleur du membre distal (*purple glove syndrome*; « syndrome du gant pourpre ») ont été signalés par suite de l'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 MODE D'ADMINISTRATION** pour connaître le mode d'administration intraveineux recommandé de Phénytoïne sodique injectable USP.
- c) L'interruption brusque du traitement par la phénytoïne peut précipiter l'état de mal épileptique. S'il faut diminuer la dose, cesser l'administration du médicament ou remplacer celui-ci par un autre anticonvulsivant, il faut procéder graduellement (sauf en cas d'hypersensibilité ou d'allergie).

- d) La phénytoïne n'est PAS recommandée dans le traitement des crises convulsives imputables à l'hypoglycémie ou à d'autres troubles métaboliques.
- e) La phénytoïne doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'hypotension ou d'une insuffisance myocardique grave.
- f) La voie intramusculaire n'est pas recommandée pour le traitement de l'état de mal épileptique (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).
- g) Une intoxication aiguë à l'alcool peut faire augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne, tandis que l'alcoolisme chronique peut la faire diminuer.

Troubles psychiatriques

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités par des anticonvulsivants pour diverses indications.

Il importe de surveiller tous les patients qui prennent des anticonvulsivants, pour quelque raison que ce soit, afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu.

Il faut avertir les patients (et leurs aidants) de consulter un médecin s'ils commencent à avoir des idées ou des comportements suicidaires.

Une méta-analyse de la FDA regroupant un certain nombre d'essais comparatifs avec placebo menés avec répartition aléatoire où des anticonvulsivants étaient utilisés pour diverses indications, a montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On n'en connaît pas la raison.

Au total, 43 892 patients ont participé aux études comparatives avec placebo incluses dans cette méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des anticonvulsivants pour d'autres indications que l'épilepsie et dans la majorité de ces cas, le médicament était administré (anticonvulsivant ou placebo) en monothérapie. Les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, ont reçu pour la plupart l'anticonvulsivant ou un placebo avec d'autres médicaments contre l'épilepsie (les patients des deux groupes de traitement ont donc reçu un ou plusieurs anticonvulsivants). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires signalée dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des anticonvulsivants contre 0,24 % chez les patients sous placebo) se rapporte en grande partie à des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (anticonvulsivant ou placebo) pour d'autres indications que l'épilepsie. Le protocole de cette méta-analyse ne permet pas d'évaluer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prenaient des anticonvulsivants, car cette population ne représentait qu'une minorité des patients inclus dans l'étude et que la prise d'autres anticonvulsivants par les patients des deux groupes est un facteur confusionnel qui complique la comparaison avec le placebo.

PRÉCAUTIONS :

1. Femme enceinte et nouveau-né :

Risques liés aux antiépileptiques : Il a été démontré que parmi les nouveau-nés de femmes sous traitement antiépileptique (quel que soit l'agent utilisé), 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, le lien entre le traitement antiépileptique et la survenue de ces anomalies n'est pas clairement établi.

Les anomalies le plus souvent 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 un retard de croissance intra-utérin attribuable à d'autres causes. Les expériences réalisées chez des animaux n'ont mis au jour aucun effet tératogène lié au médicament.

Cela dit, la grande majorité des mères prenant des antiépileptiques accouchent de bébés normaux, et il incombe au médecin prescripteur de tenir compte de ces facteurs 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 de mal épileptique. Lorsque la sévérité 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.

On a constaté une augmentation de la fréquence des crises pendant la grossesse à cause d'une modification du taux d'absorption de la phénytoïne ou de sa biotransformation. Il convient d'envisager un ajustement de la posologie de la phénytoïne chez la femme épileptique enceinte.

On a rapporté des troubles de la coagulation dans les 24 heures suivant la naissance chez des enfants dont la mère épileptique avait été traitée à l'aide de phénobarbital et/ou de phénytoïne. Les saignements qui en ont résulté ont cessé peu après l'administration de vitamine K₁. L'administration de vitamine K₁ à la mère durant la grossesse est la meilleure forme de prophylaxie.

2. Allaitement : L'allaitement est déconseillé, car la phénytoïne passe dans le lait maternel.
3. Chez les patients recevant un traitement prolongé par la phénytoïne, 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 principal site de biotransformation de la phénytoïne, le médicament doit être administré avec précaution aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

5. Il faut cesser l'administration de phénytoïne advenant une éruption cutanée. Si l'éruption est légère (de type rougeole), on peut reprendre le traitement une fois celle-ci complètement disparue. En cas d'éruption plus sévère, il faut mettre fin au traitement et envisager l'instauration d'un traitement de rechange. Le patient doit être avisé d'appeler son médecin en cas d'éruption cutanée.
6. On a constaté que la biotransformation de la phénytoïne est lente chez certains patients. Ce phénomène pourrait découler d'anomalies génétiques telles qu'un déficit enzymatique.
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. Chez les patients présentant des crises tonico-cloniques (grand mal) et des absences (petit mal), il faut recourir à un traitement d'association.
9. Le dosage périodique de la concentration plasmatique de phénytoïne est recommandé aux fins de l'ajustement de la posologie (*voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).
10. Il faut procéder à une formule sanguine complète (y compris la numération des plaquettes) et à un hémogramme avant et durant le traitement.
11. Il faut éviter l'alcool durant le traitement.
12. Les patients doivent être sensibilisés à l'importance d'une bonne hygiène dentaire afin de prévenir l'hyperplasie gingivale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments faisant augmenter la concentration sérique de phénytoïne (risque de surdosage et d'effets toxiques) :

Chloramphénicol, dicoumarol, disulfirame, tolbutamide, phénothiazines, phénylbutazone, alcool (intoxication aiguë), dérivés salicylés, chlordiazépoxyde, diazépam, estrogènes, halothane, méthylphénidate, isoniazide, sulfamides, cimétidine, trazodone, éthosuximide.

Médicaments faisant diminuer la concentration sérique de phénytoïne (non-maîtrise des crises) :

Carbamazépine, alcool (alcoolisme chronique), réserpine; antiacides contenant du calcium.

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

Inversement, on connaît mal les effets de la phénytoïne sur ces médicaments.

Médicaments dont l'efficacité est amoindrie par la phénytoïne :

Anticoagulants coumariniques, corticostéroïdes, contraceptifs oraux, quinidine, vitamine D, digitoxine, doxycycline, rifampine, estrogènes, furosémide.

EFFETS INDÉSIRABLES

Signalement des effets indésirables soupçonnés

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous :

- En ligne à
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- En remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet Canada à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

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

Les principaux signes de toxicité associés à l'administration intraveineuse 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 intraveineuse.

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

Tissu 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 peuvent ressembler à la rougeole; lupus érythémateux; érythème multiforme, survenue d'une éruption bulleuse, exfoliative ou purpurique. Une lymphadénopathie peut parfois survenir.

Appareil digestif

Nausées, vomissements, constipation.

Hématopoïèse

Leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, agranulocytose, granulocytopénie. L'anémie mégalo-blastique, observée par suite d'une utilisation prolongée, répond habituellement au traitement par 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 hommes épileptiques. Phlébite, sous administration intraveineuse. 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).

SURDOSAGE

Les premiers symptômes d'une surdose sont des troubles de l'élocution, des troubles digestifs (nausées, vomissements), des tremblements, une hyperréflexie 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 µg par mL, d'ataxie et de démarche instable à 30 µg par mL et de léthargie à plus de 40 µg par mL. La dose létale chez les enfants est inconnue. Chez l'adulte, elle se situe entre 2 et 5 g selon les estimations.

Traitement du surdosage

Le traitement n'est pas spécifique, puisqu'il n'existe aucun antidote connu. Il faut surveiller attentivement les fonctions respiratoires et circulatoires, et appliquer les mesures de soutien nécessaires. 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 exsanguino-transfusion a déjà été pratiquée dans des cas d'intoxication grave chez des enfants.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

* Voie intraveineuse :

1. L'administration intraveineuse doit se faire avec prudence chez les patients souffrant d'hypotension ou d'insuffisance myocardique ou respiratoire sévère.
2. La surveillance électrocardiographique est recommandée durant le traitement par voie intraveineuse.
3. **Chez l'adulte, la vitesse d'administration ne doit pas dépasser 50 mg/minute; elle doit être encore plus lente (50 mg sur 2 ou 3 minutes) chez les personnes âgées atteintes d'une maladie cardiaque.**
4. **Chez le nouveau-né, la vitesse d'administration ne doit pas dépasser 1 à 3 mg/kg/minute.**
5. L'injection intraveineuse doit se faire dans une grosse veine, à l'aide d'une aiguille de gros calibre ou d'un cathéter intraveineux. L'injection du médicament doit être suivie de l'administration d'une solution isotonique de chlorure de sodium, par la même aiguille ou le même cathéter, afin d'éviter l'irritation locale de la veine due à l'alcalinité de la solution de phénytoïne sodique.

6. La phénytoïne ne doit pas être administrée avec d'autres solutions pour perfusion intraveineuse (vu la faible solubilité et le risque de précipitation), ni en perfusion continue (vu le risque de phlébite dû à l'alcalinité de la solution).

*** Voie intramusculaire :**

1. Comme elle donne lieu à une absorption lente et imprévisible de la phénytoïne, la voie intramusculaire est déconseillée pour le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique. Elle peut toutefois servir à maintenir ou déterminer les concentrations plasmatiques de la phénytoïne chez les patients qui ne peuvent la recevoir par voie orale (inconscients ou autres).
2. Le passage de la voie orale à la voie intramusculaire peut faire chuter les taux plasmatiques de phénytoïne, vu la faible absorption du médicament administré par voie intramusculaire. Des études ont permis de déterminer que le meilleur schéma de conversion de la voie orale à intramusculaire est le suivant : augmenter la dose de 50 % afin de maintenir un taux constant de phénytoïne dans le plasma. Au moment de revenir à la voie orale, administrer une dose équivalant à 50 % de la dose d'origine pendant une période égale à celle de l'administration du médicament par voie intramusculaire, afin d'assurer l'absorption continue à partir du site d'injection intramusculaire. Toutefois, si cette période dépasse une semaine, surveiller les concentrations sanguines du médicament. Chez les patients incapables de prendre la phénytoïne par voie orale pendant plus de une semaine, on peut envisager l'intubation gastrique.
3. Il faut adapter la posologie de la phénytoïne aux besoins de chaque patient, de sorte à obtenir une maîtrise suffisante des crises tout en évitant la survenue d'effets toxiques (concentrations habituellement requises : de 10 à 20 µg/mL).

Posologie habituelle – Administration parentérale :

1. État de mal épileptique : De 150 à 250 mg de phénytoïne sodique, à administrer par injection intraveineuse lente. On peut donner une dose supplémentaire de 100 à 250 mg 30 minutes plus tard au besoin. Chez l'enfant, la posologie est généralement calculée en fonction du poids, proportionnellement à la dose usuelle chez un adulte de 68 kg. On peut également la calculer selon la surface corporelle, à raison de 250 mg par mètre carré.
2. Neurochirurgie : administration prophylactique de phénytoïne de 100 à 200 mg par voie intramusculaire toutes les 4 heures, durant l'intervention chirurgicale et la période postopératoire.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

1. Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 25 °C).
2. Ne pas congeler.

3. Une coloration légèrement jaunâtre de la solution n'aura aucun effet sur sa puissance ou son efficacité, mais la solution ne doit pas être utilisée si elle n'est pas transparente ou en présence d'un précipité.

Il y a précipitation de la phénytoïne libre à un pH de 11,5 ou moins.

PRÉSENTATION

- Ampoules de 2 mL (100 mg de phénytoïne/ampoule), boîtes de 10
- Ampoules de 5 mL (250 mg de phénytoïne/ampoule), boîtes de 5

Une fiole contient :

Phénytoïne sodique USP à 50 mg/mL, propylèneglycol USP à 40 % et alcool USP à 10 % dans de l'eau pour injection USP; hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH à environ 12.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

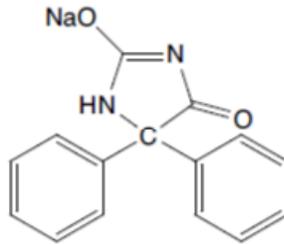
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Phénytoïne sodique

Nom chimique : 5,5-diphényl-2,4-imidazolidinedione, sel sodique

Formule moléculaire et
masse moléculaire : $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$
274,25 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Aspect physique : Poudre allant du blanc au blanc cassé

Odeur : Goût amer et savonneux

Solubilité : Très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool éthylique et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'oxyde de diéthyle

Valeurs de pK_a et de pH : Phénytoïne : 8,33

Polymorphisme : Deux formes possibles : anhydre et monohydratée

Point de fusion : Phénytoïne : de 295 à 298 °C

Hygroscopicité : Légèrement hygroscopique si exposé à l'air et au dioxyde de carbone

BIBLIOGRAPHIE

1. Renseignements thérapeutiques de Tremytoïne[®], Laboratoires Oméga Limitée. Numéro de contrôle : 161703; date de révision : 12 février 2013.

Dernière révision : 31 juillet 2018

Pfizer Canada inc.
Kirkland (Québec) H9J 2M5