

MONOGRAPHIE

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**TARO-PHENYTOIN**

Suspension orale de phénytoïne

Solution dosée à 125 mg/5 mL, pour la voie orale

USP

Anticonvulsivant

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date d'approbation initiale :
29 mars 2004

Date de révision :
21 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 265248

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la plus récente autorisation

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.3 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.4 Personnes âgées.....	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.1 Interactions médicamenteuses graves	20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.3 Interactions médicament-comportement	21
9.4 Interactions médicament-médicament.....	21

9. 5	Interaction médicament-aliment	27
9. 6	Interaction médicament-plante médicinale	27
9. 7	Interaction médicament-épreuves de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
10. 1	Mode d'action	28
10. 3	Pharmacocinétique	28
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	30
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		31
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
14	ÉTUDES CLINIQUES	31
14. 3	Études de biodisponibilité comparatives	31
15	MICROBIOLOGIE.....	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	33
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		Error! Bookmark not defined.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Taro-Phénytoïn (suspension orale de phénytoïne) est indiqué pour :

- maîtriser les crises tonico-cloniques généralisées (grand mal) et les crises complexes partielles (psychomotrices et temporales).

La phénytoïne n'est pas efficace dans les cas d'absence (petit mal) et n'est pas indiquée dans les cas de crises attribuables à l'hypoglycémie ou à d'autres causes métaboliques.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Taro-Phénytoïn est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la phénytoïne, à d'autres hydantoïnes ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter les sections [6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité](#); et [Appareil cutané](#)).
- Patients traités par la delavirdine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- En présence des affections suivantes (en raison de ses effets sur l'automatisme ventriculaire) : maladie du sinus, bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré, prolongation de l'intervalle QT, syndrome d'Adams-Stokes ou autre trouble du rythme cardiaque ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#); et [5 SURDOSAGE](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour obtenir les meilleurs résultats possibles, **il faut ajuster la posologie chez chaque patient**. La concentration plasmatique de phénytoïne peut varier grandement d'un sujet à l'autre, malgré des doses équivalentes.

La phénytoïne se lie fortement aux protéines plasmatiques, et son métabolisme est sujet à la saturation. Par conséquent :

- de faibles augmentations de la dose peuvent accroître de façon importante la concentration plasmatique de phénytoïne (avec un risque de toxicité), lorsque cette concentration atteint ou dépasse déjà la limite supérieure de la marge thérapeutique; et
- la phénytoïne peut causer de nombreuses interactions médicamenteuses, ce qui risque aussi d'en accroître la concentration plasmatique.

Voir [10.3 Pharmacocinétique](#); et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Dans certains cas, **il peut être nécessaire de doser les concentrations plasmatiques du médicament** afin d'établir la posologie optimale. La concentration plasmatique efficace varie normalement de 40 à 80 micromoles/L (de 10 à 20 mcg/mL). Le dosage de la concentration plasmatique est particulièrement utile dans les cas suivants :

- lorsqu'on soupçonne des interactions médicamenteuses ou autres;
- lors du traitement de patients âgés;
- en présence d'insuffisance rénale ou hépatique, d'hypoalbuminémie ou d'hyperbilirubinémie (dans ce cas précis, la concentration plasmatique de phénytoïne libre doit aussi être surveillée) (voir [4.2 Maladie rénale ou hépatique](#)).

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on fait passer un patient de la phénytoïne à base de sel sodique à la formule à base d'acide libre.

La teneur en phénytoïne des préparations à base d'acide libre étant supérieure d'environ 8 % à celle des préparations de sel sodique, il peut être nécessaire d'adapter la posologie et il faut surveiller la concentration plasmatique lorsqu'on passe d'une préparation à l'autre.

- Taro-Phenytoin est à base de phénytoïne sous forme d'acide libre.
- TARO-PHENYTOIN DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ PAR VOIE ORALE ET NON PAR VOIE PARENTÉRALE.

L'administration de Taro-Phenytoin ne doit pas être interrompue brusquement en raison du risque d'augmentation de la fréquence des crises et de précipitation de l'état de mal épileptique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Crises convulsives provoquées par le sevrage](#)).

4.2 Dosologie recommandée et modification posologique

L'administration en une seule prise par jour n'est pas indiquée dans le cas de Taro-Phénytoïn.

Aux doses recommandées, il faut parfois de 7 à 10 jours de traitement par pour atteindre la concentration plasmatique thérapeutique; il ne faut donc pas augmenter ni diminuer la dose à des intervalles de moins de 7 à 10 jours.

- **Adultes**

Chez les patients qui n'étaient pas traités auparavant, on peut commencer le traitement par l'administration de 5 mL (une cuillerée à thé) de Taro-Phénytoïn, 3 fois par jour, puis on adapte la dose en fonction des besoins individuels. Chez certains adultes, la posologie d'entretien peut être portée à 25 mL (5 cuillerées à thé) par jour au besoin.

- **Enfants (< 18 ans)**

Au départ, la posologie s'établit à 5 mg/kg/jour de Taro-Phénytoïn en 2 ou 3 prises égales. Elle est ensuite ajustée chez chaque patient, sans toutefois ne jamais dépasser 300 mg/jour. La dose d'entretien recommandée varie habituellement de 4 à 8 mg/kg/jour. Il se peut que la dose minimale chez l'adulte (300 mg/jour) soit nécessaire pour certains enfants de plus de 6 ans. S'il est impossible de fractionner la dose en prises égales, il faut administrer la dose la plus forte au coucher.

- **Personnes âgées (> 65 ans)**

La clairance de la phénytoïne ralentit légèrement chez les personnes âgées. Il peut être nécessaire de leur administrer une dose inférieure à la dose recommandée au début du traitement. La dose de phénytoïne requise varie considérablement d'un patient à l'autre et doit donc être individualisée (voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

- **Maladie rénale ou hépatique**

Chez les patients souffrant de maladie rénale ou hépatique, ou en présence d'hypoalbuminémie, on observe une élévation de la concentration plasmatique de phénytoïne libre. Les concentrations de phénytoïne libre peuvent être plus utiles dans cette population de patients. Ce phénomène doit être pris en considération durant la surveillance thérapeutique et après les mesures de la concentration plasmatique de la phénytoïne, lesquelles pourraient être requises pour établir la posologie optimale (voir [4.1 Considérations posologiques](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [Fonction rénale](#)).

4.3 Dose oubliée

Il faut informer le patient/l'aidant que s'il oublie une dose, il devra la prendre/l'administrer dès que possible, à moins qu'il ne soit presque l'heure de prendre/d'administrer la dose suivante, auquel cas il peut sauter la dose oubliée et prendre/administrer la dose suivante à l'heure habituelle. Il faut lui conseiller de ne pas doubler cette dernière pour compenser la dose

oubliée.

5 SURDOSAGE

Chez l'enfant, la dose létale de phénytoïne n'est pas connue. Chez l'adulte, elle se situerait entre 2 et 5 g. Les premiers symptômes d'intoxication sont un nystagmus, de l'ataxie et une dysarthrie. On peut en outre observer des tremblements, une hyperréflexivité, de la somnolence, de la léthargie, des troubles d'élocution, des nausées et des vomissements. Le patient peut devenir comateux et hypotendu. Des cas de bradycardie et d'asystole/arrêt cardiaque ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets cardiaques](#)). La mort survient par suite d'une défaillance respiratoire et circulatoire.

Les concentrations plasmatiques de phénytoïne à partir desquelles des effets toxiques peuvent se manifester varient beaucoup d'un sujet à l'autre. On observe un nystagmus horizontal à partir normalement de 80 micromoles/L (20 mcg/mL) et une ataxie à partir de 119 micromoles/L (30 mcg/mL). La dysarthrie et la léthargie apparaissent lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 159 micromoles/L (40 mcg/mL); on a toutefois signalé l'absence de signes de toxicité à une concentration atteignant 198 micromoles/L (50 mcg/mL). Des patients se sont complètement rétablis après avoir pris une dose 25 fois supérieure à la dose thérapeutique, qui avait produit une concentration plasmatique de plus de 396 micromoles/L (100 mcg/mL). Des cas irréversibles d'atrophie et de dysfonctionnement cérébelleux ont été signalés.

Traitement et prise en charge des cas de 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. On peut recourir à l'hémodialyse étant donné que la phénytoïne ne se lie pas en totalité aux protéines plasmatiques. Une exsanguino-transfusion a déjà été pratiquée dans des cas d'intoxication sévère chez des enfants.

Dans les cas d'intoxication aiguë, il faut considérer la contribution de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur /composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

Orale	Suspension dosée à 125 mg / 5 ml	Carboxyméthylcellulose de sodium, USP/PE; acide citrique anhydre, USP/PE; silicate d'aluminium et de magnésium, NF; parfum naturel et artificiel à l'orange séché par atomisation; polysorbate 60, NF; benzoate de sodium, NF/PE; saccharose, NF; poudre à saveur de vanille, artificielle; et FD&C jaune n° 6.
-------	----------------------------------	---

La suspension orale Taro-Phénytoïn est une suspension aromatisée à l'orange et à la vanille, de couleur orange.

La suspension orale de Taro-Phénytoïn à 125 mg/5 mL est présentée en flacons de verre ambré et de polyéthylène téraphtalate de 250 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Crises convulsives provoquées par le sevrage : L'administration de Taro-Phénytoïn ne doit pas être interrompue brusquement en raison du risque d'augmentation de la fréquence des crises et de précipitation de l'état de mal épileptique. S'il convient, de l'avis du clinicien, de diminuer la dose, de cesser l'administration du médicament ou de le remplacer par un autre anticonvulsivant, il faut procéder graduellement. Advenant une réaction allergique, il peut s'avérer nécessaire de passer rapidement à un autre médicament. Dans un tel cas, l'anticonvulsivant de rechange ne doit pas appartenir à la classe des hydantoïnes.

Une intoxication aiguë à l'alcool peut faire augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne à l'inverse de l'alcoolisme chronique, qui peut la faire diminuer.

La phénytoïne **n'est pas indiquée** :

- dans le traitement des crises convulsives imputables à l'hypoglycémie ou à d'autres troubles métaboliques. Il est donc nécessaire de préciser le diagnostic à l'aide de méthodes appropriées.
- dans les cas d'absence (petit mal). En présence à la fois de crises tonico-cloniques (grand mal) et d'absences (petit mal), il faut recourir à un traitement d'association.

Métaboliseurs lents : On a constaté que la biotransformation du médicament est lente chez un faible pourcentage de personnes traitées par la phénytoïne. Ce phénomène peut découler d'un déficit enzymatique ou de l'absence d'induction enzymatique. Ces deux anomalies seraient d'origine génétique.

Information destinée aux patients et aux aidants

Il faut recommander aux patients qui prennent Taro-Phénytoïn et à leurs aidants de lire le

feuillet de renseignements destinés aux patients fourni avec ces médicaments avant de les utiliser. Leur médecin et leur pharmacien doivent également leur donner les consignes suivantes :

1. Il faut souligner aux patients traités par Taro-Phénytoïn l'importance de suivre à la lettre la posologie prescrite par le médecin, ainsi que la nécessité d'aviser ce dernier de toute circonstance qui les empêche de prendre leur médicament par la voie orale tel qu'il leur a été prescrit (p. ex., dans les cas de chirurgie).
2. Il faut par ailleurs les informer des premiers signes/symptômes des réactions hématologiques, cutanées, hépatiques ou d'hypersensibilité possibles (notamment fièvre, maux de gorge, éruption cutanée, ulcère buccal, ecchymose au moindre traumatisme, adénopathie et purpura se traduisant par des pétéchies ou des lésions hémorragiques, et pour ce qui est des réactions hépatiques, anorexie, nausées/vomissements ou ictère). Il faut leur expliquer qu'ils doivent signaler immédiatement l'apparition de tels signes/symptômes à un médecin, puisque ceux-ci peuvent dénoter une réaction grave. On doit aussi mentionner la nécessité de respecter cette consigne même si les signes/symptômes en question sont légers ou s'ils apparaissent après un usage prolongé de la phénytoïne. En outre, on doit avertir les patients que s'ils ont des antécédents de réactions d'hypersensibilité à d'autres anticonvulsivants, ils risquent d'avoir une réaction à la phénytoïne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).
3. Il faut les aviser de ne pas prendre d'autres médicaments ni d'alcool sans consulter au préalable leur médecin (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
4. Il faut leur dire de signaler à leur médecin toute éruption cutanée.
5. Il faut souligner l'importance d'une bonne hygiène dentaire afin de réduire autant que possible le risque d'apparition d'une hyperplasie gingivale et de ses complications.
6. Il faut dire aux patients, à leurs aidants et à leur famille que les anticonvulsivants, y compris Taro-Phénytoïn, peuvent accroître le risque de pensées ou de comportements suicidaires et les informer de la nécessité de rechercher l'apparition de symptômes de dépression ou l'aggravation de tels symptômes, tout changement d'humeur ou de comportement inhabituel, ou encore l'apparition de pensées ou de comportements suicidaires ou d'idées autodestructrices. Tout comportement inquiétant doit être signalé immédiatement à un professionnel de la santé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique](#)).
7. Il faut informer les femmes en âge de procréer qu'elles doivent consulter leur médecin au sujet de l'interruption du traitement si elles sont enceintes ou ont l'intention de concevoir

un enfant, en raison du risque que présente le médicament pour elles-mêmes et pour le fœtus (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

8. Il faut encourager les patientes qui deviennent enceintes à s'inscrire au North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. Ce registre de grossesses collecte des renseignements sur l'innocuité des antiépileptiques pendant la grossesse. Pour s'y inscrire, les patientes doivent composer le numéro de téléphone sans frais 1-888-233-2334. Elles peuvent également trouver des renseignements sur ce registre sur le site Web suivant : <https://www.aedpregnancyregistry.org/> (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Appareil cardiovasculaire

Effets cardiaques

On a signalé des effets indésirables cardiaques liés à des doses thérapeutiques et suprathérapeutiques de phénytoïne chez des patients qui présentaient ou non des antécédents de cardiopathies ou de maladies concomitantes, avec ou sans prise concomitante d'autres médicaments. Ces réactions, qui sont survenues dans tous les groupes d'âge, comprenaient les suivantes : bradycardie, tachycardie ventriculaire, arrêt cardiaque et mort. Dans plusieurs cas, les patients se sont rétablis après une diminution de la dose de phénytoïne ou l'arrêt du traitement. L'état des patients atteints d'une affection cardiaque sous-jacente doit être évalué individuellement, et il faut soupeser soigneusement les risques et les bienfaits possibles du traitement par la phénytoïne (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut recommander aux patients de s'abstenir de conduire un véhicule, de faire fonctionner une machine complexe ou d'entreprendre toute autre activité pouvant comporter des risques jusqu'à ce qu'ils aient acquis suffisamment d'expérience avec la prise de la phénytoïne pour être en mesure de déterminer si elle altère ou non leurs facultés mentales et motrices.

Système endocrinien et métabolisme

Porphyrie

La phénytoïne ayant été associée, dans des cas isolés, à une exacerbation de la porphyrie, la prudence s'impose lors de son administration à des personnes souffrant de cette maladie.

Hyperglycémie

On a signalé des cas d'hyperglycémie, que l'on explique par l'effet inhibiteur de la phénytoïne sur la libération d'insuline. La phénytoïne peut aussi augmenter la glycémie des personnes diabétiques.

Système sanguin et lymphatique

Système hématopoïétique

Des complications hématopoïétiques, dont quelques-unes fatales, ont parfois été signalées en relation avec l'administration de phénytoïne : thrombopénie, leucopénie, granulopénie, agranulocytose et pancytopénie, avec ou sans aplasie médullaire.

Un certain nombre de rapports établissent un lien entre le traitement par la phénytoïne et l'apparition d'une adénopathie (locale ou généralisée), y compris une hyperplasie bénigne des ganglions lymphatiques, un pseudolymphome, un lymphome et la maladie de Hodgkin. Même si une relation de cause à effet n'a pu être établie, l'apparition d'une adénopathie impose un diagnostic différentiel. Une atteinte lymphatique peut exister avec ou sans symptômes évoquant une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)). Tous les patients atteints d'une adénopathie doivent faire l'objet d'une surveillance particulière pendant une longue période. On doit, par ailleurs, s'efforcer de maîtriser les crises à l'aide d'autres anticonvulsivants.

On a également rapporté des cas de macrocytose et d'anémie mégalo-blastique, mais ces affections répondent habituellement bien au traitement par l'acide folique. L'adjonction d'acide folique au traitement par la phénytoïne peut cependant gêner la stabilisation de l'état épileptique.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Chez les patients souffrant de maladie hépatique, ou en présence d'hypoalbuminémie, on observe une augmentation de la concentration plasmatique de phénytoïne libre. Chez les patients atteints d'hyperbilirubinémie, la concentration plasmatique de phénytoïne libre peut également être élevée. Pour établir la posologie optimale, il pourrait être plus utile de surveiller la concentration de phénytoïne libre dans ces populations de patients (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Maladie rénale ou hépatique](#)).

Des cas d'hépatotoxicité aiguë, y compris quelques rares cas d'insuffisance hépatique aiguë, ont été signalés par suite de l'emploi de la phénytoïne. Dans certains cas, ces incidents ont été associés à un syndrome d'hypersensibilité caractérisé par de la fièvre, des éruptions cutanées et une adénopathie; ils surviennent habituellement au cours des deux premiers mois de traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)). Parmi les autres manifestations courantes, soulignons l'arthralgie, les éruptions cutanées, l'ictère, l'hépatomégalie, une élévation des taux plasmatiques de transaminases, une leucocytose et

une éosinophilie. L'évolution clinique de l'hépatotoxicité aiguë causée par la phénytoïne varie du prompt rétablissement à la mort. Advenant une hépatotoxicité aiguë, on doit cesser immédiatement et définitivement l'administration de phénytoïne.

La biotransformation de la phénytoïne se fait principalement dans le foie. Les sujets souffrant d'insuffisance hépatique, ainsi que les personnes âgées ou gravement malades peuvent rapidement présenter des signes d'intoxication (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Une hépatite toxique, des lésions hépatiques et un syndrome d'hypersensibilité ont été signalés; ces réactions peuvent être fatales dans de rares cas (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Systeme immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

La phénytoïne est contre-indiquée chez les patients qui ont déjà eu des réactions d'hypersensibilité à ce médicament, et il en va de même pour les autres hydantoïnes (comme la fosphénytoïne) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Par ailleurs, il faut envisager un autre traitement en cas d'antécédents personnels ou familiaux (famille proche) de réactions d'hypersensibilité à des médicaments ayant une structure semblable à celle de la phénytoïne, comme les carboxamides (comme la carbamazépine), les barbituriques, les succinimides et les oxazolindiones (comme le triméthadione) (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)).

Œdème angioneurotique

Des cas d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients traités par la phénytoïne. Il faut immédiatement mettre fin au traitement par la phénytoïne en présence de symptômes d'œdème angioneurotique, tels qu'une enflure du visage, péribuccale ou des voies respiratoires supérieures.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il peut être nécessaire de mesurer la concentration plasmatique de phénytoïne pour établir la posologie optimale (voir aussi [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).

Appareil locomoteur

Des fractures et une diminution de la densité minérale osseuse (ostéopénie, ostéoporose, ostéomalacie) ont été associées à la prise prolongée de phénytoïne chez des patients épileptiques (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

On croit que la phénytoïne et les autres anticonvulsivants qui entraînent une induction des enzymes du cytochrome P450 ont des effets indirects sur le processus de minéralisation

osseuse en stimulant le métabolisme de la vitamine D₃. Il peut en résulter une carence en vitamine D et un risque accru d'ostéomalacie, de fractures osseuses, d'ostéoporose, d'hypocalcémie et d'hypophosphatémie chez les patients épileptiques qui suivent un traitement anticonvulsivant de longue durée. Il faut envisager de surveiller la santé osseuse de ces patients en leur faisant passer des examens radiologiques et des épreuves de laboratoire et d'entreprendre un traitement s'il y a lieu.

Systeme nerveux

Systeme nerveux central

Des concentrations plasmatiques de phénytoïne soutenues, au-dessus de la concentration thérapeutique maximale peuvent causer divers états confusionnels – qualifiés de delirium, de psychose ou d'encéphalopathie – ou, plus rarement, un syndrome cérébelleux irréversible et/ou une atrophie cérébelleuse. On recommande, en conséquence, de mesurer la concentration plasmatique dès les premiers signes d'intoxication aiguë. Il faut réduire la dose de phénytoïne si les concentrations plasmatiques sont excessives et en interrompre l'administration si les symptômes persistent (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Fonctions mentale et psychique

Idées et comportements suicidaires

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

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.

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 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.

Fonction rénale

Chez les patients souffrant de maladie rénale, on observe une élévation de la concentration plasmatique de phénytoïne libre. Pour établir la posologie optimale, il pourrait être plus utile de surveiller la concentration de phénytoïne libre dans ces populations de patients (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Maladie rénale ou hépatique](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Risque tératogène

Voir [7.1.1 Femmes enceintes, Risques pour le fœtus](#).

Appareil cutané

Réactions cutanées graves

La phénytoïne peut causer de rares réactions indésirables cutanées sévères, comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), une dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson, l'épidermolyse nécrosante suraiguë et une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, pouvant être mortelles. Bien que les réactions cutanées graves puissent survenir sans symptômes avant-coureurs, les patients doivent être à l'affût d'une éruption cutanée ou d'autres symptômes du syndrome d'hypersensibilité et de toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux.

Syndrome d'hypersensibilité / toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux

Des cas de syndrome d'hypersensibilité ou de toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux sont survenus chez des patients prenant des anticonvulsivants, y compris la phénytoïne. Certaines de ces manifestations ont été mortelles ou ont menacé la vie du patient.

Bien que ce ne soit pas toujours le cas, le syndrome d'hypersensibilité et la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux se manifestent généralement par de la fièvre, une éruption cutanée et/ou une lymphadénopathie, ainsi que l'atteinte d'un organe ou appareil (p. ex., hépatite, néphrite, anomalie hématologique, myocardite, myosite ou pneumopathie inflammatoire). Les premiers symptômes peuvent évoquer ceux d'une infection virale aiguë.

L'arthralgie, la jaunisse, l'hépatomégalie, la leucocytose et l'éosinophilie sont d'autres manifestations courantes. Les symptômes apparaissent généralement 2 à 4 semaines après la prise de la première dose du médicament, mais ce type de réaction a déjà été signalé chez des patients qui prenaient des anticonvulsivants depuis au moins 3 mois. Si de tels symptômes apparaissent, le patient doit faire l'objet d'une évaluation immédiate. À défaut de pouvoir attribuer les symptômes à une autre cause, on doit mettre fin au traitement par la phénytoïne (sous supervision clinique).

Les patients les plus susceptibles de présenter ce type de manifestation sont les patients noirs, ceux qui ont des antécédents familiaux ou qui ont déjà présenté un syndrome d'hypersensibilité ou une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (en lien avec l'utilisation de phénytoïne ou d'un autre anticonvulsivant), ainsi que les patients immunodéprimés. Le syndrome est plus sévère chez les personnes déjà sensibilisées.

Syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée et épidermolyse nécrosante suraiguë

Des réactions cutanées graves et parfois mortelles (épidermolyse nécrosante suraiguë, pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG] et syndrome de Stevens-Johnson) reliées à l'utilisation de la phénytoïne ont été signalées. Bien que les réactions cutanées graves puissent survenir sans symptômes avant-coureurs, les patients doivent être à l'affût d'une éruption cutanée ou d'autres symptômes de toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)). On estime que dans les pays où la population est surtout de race blanche, ces réactions se produisent chez 1 à 6 nouveaux utilisateurs sur 10 000; toutefois, dans certains pays asiatiques (p. ex., Taïwan, la Malaisie et les Philippines), elles seraient beaucoup plus fréquentes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané – Origine asiatique et variation allélique du gène HLA-B](#)).

Divers articles publiés dans la presse médicale évoquent la possibilité qu'un recours combiné à la phénytoïne, à l'irradiation crânienne et à un sevrage graduel des corticostéroïdes puisse s'associer à l'apparition d'un érythème polymorphe, du syndrome de Stevens-Johnson, d'une épidermolyse nécrosante suraiguë ou de l'ensemble de ces manifestations. Dans de tels cas, la prudence s'impose lors de l'administration de composés de structure semblable (p. ex., barbituriques, dérivés du succinimide, oxazolidine-diones et autres substances apparentées).

Recommandations pour le traitement des réactions cutanées

Il faut interrompre le traitement par Taro-Phenytoin dès l'apparition d'une éruption cutanée, à moins d'être certain qu'elle n'est pas liée à la prise du médicament. S'il s'agit d'une éruption de nature exfoliatrice, purpurique ou bulleuse, ou si l'on se croit en présence d'un lupus érythémateux, du syndrome de Stevens-Johnson ou d'une épidermolyse nécrosante suraiguë, il ne faut pas reprendre l'administration de la phénytoïne, mais plutôt envisager un autre traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On peut toutefois reprendre le traitement dès la disparition de l'éruption, pour peu que celle-ci soit bénigne (morbilliforme ou scarlatiniforme).

Si l'éruption cutanée réapparaît dès la reprise du traitement, l'emploi de la phénytoïne devient dès lors contre-indiqué. Il faut aussi éviter d'utiliser d'autres anticonvulsivants associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'épidermolyse nécrosante suraiguë chez les patients qui ont présenté des réactions cutanées sévères durant un traitement par la phénytoïne. Il convient de rechercher des signes et des symptômes de toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux chez tout patient qui présente une éruption cutanée, mais chez qui on ne soupçonne ni un syndrome de Stevens-Johnson ni une épidermolyse nécrosante suraiguë (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)).

Origine asiatique et variation allélique du gène HLA-B

HLA-B*1502

Dans les études où l'on avait admis quelques patients d'origine asiatique, on a découvert un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'épidermolyse nécrosante suraiguë et la présence de l'allèle HLA-B*1502, une variante héréditaire du gène HLA-B. L'allèle HLA-B*1502 se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires de nombreuses régions d'Asie¹. Les résultats de ces études donnent à penser que la présence de l'allèle HLA-B*1502 peut être un des facteurs de risque du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'épidermolyse nécrosante suraiguë liés à la phénytoïne chez les patients d'origine asiatique. Par conséquent, les médecins devraient envisager le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B*1502 chez ces patients et éviter de prescrire de la phénytoïne et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'épidermolyse nécrosante suraiguë aux patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information au sujet de ces réactions.

Utilité limitée du génotypage de l'allèle HLA-B*1502

Comme outil de dépistage, le génotypage de l'allèle HLA-B*1502 est loin d'être parfait et ne doit jamais se substituer à une prise en charge et à une surveillance adéquates des patients. En effet, de nombreux patients porteurs de l'allèle HLA-B*1502 traités par la phénytoïne ne développent pas de syndrome de Stevens-Johnson ni d'épidermolyse nécrosante suraiguë.

¹ Les chiffres suivants donnent une estimation très approximative de la prévalence de l'allèle HLA-B*1502 dans diverses populations. À Hong Kong, en Thaïlande, en Malaisie et dans certaines régions des Philippines, plus de 15 % de la population serait porteuse de l'allèle HLA-B*1502, alors qu'à Taïwan, le taux serait d'environ 10 % et dans le nord de la Chine, de 4 %. En Asie du Sud, y compris en Inde, la prévalence de l'allèle HLA-B*1502 semble intermédiaire, se situant entre 2 et 4 % en moyenne, mais elle pourrait être plus élevée dans certains groupes. Au Japon et en Corée, l'allèle HLA-B*1502 est présent chez moins de 1 % de la population. Il est en grande partie absent chez les personnes qui ne sont pas d'origine asiatique (p. ex., sujets de race blanche, Afro-Américains, Hispaniques et Autochtones). L'estimation de la prévalence est imparfaite en raison de la grande variabilité des taux au sein des groupes ethniques, de la difficulté de déterminer l'ascendance ethnique et de la probabilité d'ascendance mixte.

De plus, ces réactions peuvent quand même survenir dans n'importe quel groupe ethnique, chez des patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-B*1502. Enfin, on n'a pas étudié le rôle d'autres facteurs pouvant participer à l'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de

l'épidermolyse nécrosante suraiguë et de leurs manifestations morbides (dose de l'anticonvulsivant, observance thérapeutique, prise concomitante d'autres médicaments, maladies concomitantes, degré de suivi dermatologique, etc.).

Il faut par ailleurs se rappeler que la majorité des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse nécrosante suraiguë apparaissent au cours des premiers mois suivant l'instauration du traitement par la phénytoïne. Il faut donc tenir compte de cet élément avant d'envisager de soumettre à un dépistage un patient génétiquement à risque déjà traité par la phénytoïne.

Si des signes ou des symptômes évoquent la présence d'une réaction cutanée sévère, comme un syndrome de Stevens-Johnson ou une épidermolyse nécrosante suraiguë, il faut interrompre immédiatement le traitement par la phénytoïne, sous supervision clinique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes en âge de procréer

Il faut avertir les femmes en âge de procréer qui n'ont pas de projets de grossesse d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement. La phénytoïne peut entraîner l'échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs hormonaux (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 4](#)).

On ne doit pas interrompre la médication antiépileptique chez les patientes dont le traitement vise à prévenir les crises majeures, sous peine de précipiter l'apparition de l'état de mal et d'une hypoxie pouvant mettre en danger le pronostic vital. Dans certains cas, lorsque la gravité et la fréquence des crises sont telles qu'un arrêt de la médication ne constitue pas un réel danger pour la patiente, il est possible d'envisager une telle interruption avant ou pendant la grossesse. On ne peut toutefois affirmer avec certitude que les crises, aussi minimales soient-elles, ne représentent pas un certain danger pour le développement de l'embryon ou du fœtus. Le médecin aura à évaluer tous ces aspects au moment de traiter ou de conseiller des femmes épileptiques en âge de procréer.

Femmes enceintes

Risques pour la mère : Chez une forte proportion des patientes, on constate 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. Le dosage périodique de la concentration plasmatique de phénytoïne chez la femme épileptique enceinte est particulièrement utile à l'établissement d'une posologie appropriée (voir [10.3 Pharmacocinétiques, Absorption](#)). Il est probable toutefois qu'il faille revenir à la posologie initiale après l'accouchement.

Risques pour le fœtus : La phénytoïne traverse la barrière placentaire et peut avoir des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. L'exposition prénatale à la phénytoïne peut augmenter les risques de malformations congénitales et d'autres effets néfastes sur le développement.

Des malformations majeures (comme les fentes orofaciales et les malformations cardiaques) et des anomalies caractéristiques du syndrome d'intoxication fœtale par les dérivés de l'hydantoïne, notamment la dysmorphie du crâne et des traits du visage, l'hypoplasie des ongles et des doigts, les anomalies de croissance (dont la microcéphalie), et des déficits cognitifs, ont été rapportés plus fréquemment chez les enfants nés de femmes souffrant d'épilepsie ayant pris de la phénytoïne seule ou en association avec d'autres antiépileptiques durant la grossesse.

Risque pour le nouveau-né : Un trouble de la coagulation pouvant s'avérer mortel et lié à des niveaux réduits des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K peut se produire chez les nouveau-nés exposés à la phénytoïne in utero. Ce trouble d'origine médicamenteuse peut être prévenu par l'administration de vitamine K à la mère avant l'accouchement et au nouveau-né après la naissance.

Plusieurs cas de tumeurs malignes, dont des neuroblastomes, ont été signalés chez des enfants dont la mère avait reçu de la phénytoïne durant la grossesse.

C'est pourquoi Taro-Phénytoin ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. Les patientes qui utilisent ce médicament pendant la grossesse, ou qui deviennent enceintes durant le traitement, doivent être informées des risques auxquels leur fœtus pourrait être exposé.

Il faut conseiller d'autres options thérapeutiques aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer.

7.1.2 Allaitement

On recommande aux mères prenant de la phénytoïne de ne pas allaiter leur nourrisson. La phénytoïne est sécrétée dans le lait maternel. Des observations limitées chez des patientes ont permis d'évaluer que la concentration de phénytoïne dans le lait maternel correspond environ au tiers de la concentration plasmatique du médicament chez la mère.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : La clairance de la phénytoïne ralentit légèrement chez les personnes âgées, et la dose requise varie considérablement d'un patient à l'autre (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#); et [10.3 Pharmacocinétiques, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSITABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions neurologiques, y compris le nystagmus, l'ataxie, les troubles de l'élocution, le manque de coordination, la somnolence et la confusion mentale.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

La liste qui suit fait état des effets indésirables rapportés durant les essais cliniques et/ou signalés spontanément après la commercialisation du médicament. Tous ces effets figurent dans la liste des effets indésirables observés après la commercialisation, car les données d'études cliniques sur lesquelles repose l'approbation originale ne sont plus disponibles. La fréquence d'un effet est qualifiée d'« inconnue » lorsque les données disponibles ne permettent pas de l'établir.

Effets indésirables touchant l'organisme entier : Réaction anaphylactique et anaphylaxie.

Troubles du système nerveux central : Les réactions les plus fréquentes au traitement par la phénytoïne touchent le système nerveux central et sont habituellement proportionnelles à la dose. Elles comprennent les manifestations suivantes : nystagmus, ataxie, troubles de l'élocution, manque de coordination et confusion mentale. Des cas d'atrophie cérébelleuse ont été signalés; celle-ci semble se produire chez les patients dont le taux de phénytoïne est élevé et/ou qui sont traités par ce médicament à long terme (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)). On a également signalé des cas d'étourdissements, de vertige, d'insomnie, de nervosité passagère, de fasciculations, de céphalées, de paresthésie et de somnolence.

De rares cas de dyskinésie provoquée par la phénytoïne ont aussi été signalés, incluant chorée, dystonie, tremblements et astérixis, toutes des manifestations semblables à celles que provoquent la phénothiazine et d'autres neuroleptiques.

Des cas de polynévrite à prédominance sensitive ont par ailleurs été observés chez des patients suivant un traitement de longue durée par la phénytoïne.

Troubles du tissu conjonctif : Accentuation des traits du visage, épaissement des lèvres, hyperplasie gingivale et maladie de La Peyronie.

Troubles de l'appareil digestif : Insuffisance hépatique aiguë, hépatite toxique, atteinte hépatique, vomissements, nausées et constipation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Troubles hématopoïétiques : Des complications hématopoïétiques, dont quelques-unes fatales, ont parfois été signalées en relation avec l'administration de phénytoïne : thrombopénie, leucopénie, granulopénie, agranulocytose et pancytopénie, avec ou sans aplasie médullaire. Des cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont aussi été signalés. On a également rapporté des cas de macrocytose et d'anémie mégaloblastique, mais ces affections répondent habituellement bien au traitement par l'acide folique. Ont également été signalées des adénopathies telles que : hyperplasie bénigne des ganglions lymphatiques, pseudolymphome, lymphome et maladie de Hodgkin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

Troubles immunitaires : Peuvent survenir : une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (pouvant comporter les symptômes suivants : arthralgie, éosinophilie, fièvre, dysfonctionnement hépatique, adénopathie ou éruptions cutanées), le lupus érythémateux disséminé, la périartérite noueuse et des immunoglobulinopathies. Des cas d'œdème angioneurotique ont été signalés. Plusieurs observations individuelles indiquent que les réactions d'hypersensibilité, dont les éruptions cutanées et l'hépatotoxicité, pourraient être plus fréquentes, bien qu'elles restent rares, chez les sujets de race noire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)).

Anomalies des épreuves de laboratoire : Résultats anormaux aux épreuves de la fonction thyroïdienne.

Appareil locomoteur : Des fractures osseuses et des cas d'ostéomalacie ont été associés à la prise prolongée de phénytoïne chez des patients épileptiques. Des cas d'ostéoporose et d'autres troubles du métabolisme osseux, comme l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie et une réduction des taux des métabolites de la vitamine D ont également été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

Manifestations cutanées : Parmi les manifestations cutanées parfois accompagnées de fièvre, on a signalé des éruptions scarlatiniformes ou morbilliformes. L'érythème morbilliforme (ressemblant à celui de la rougeole) demeure le plus fréquent; les autres formes de dermatites sont plus rares. Des cas d'urticaire ont été signalés. D'autres formes plus graves peuvent être fatales : dermatite bulleuse, exfoliatrice ou purpurique, lupus érythémateux, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse nécrosante suraiguë (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)). On a également signalé des cas d'hypertrichose.

Troubles sensoriels : Dysgueusie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Plusieurs interactions médicamenteuses peuvent se produire en raison de la forte capacité de liaison de la phénytoïne aux protéines plasmatiques, de son métabolisme saturable et de son puissant effet inducteur sur les enzymes hépatiques. Il faut surveiller la concentration plasmatique totale et/ou la concentration de la fraction libre de phénytoïne, s'il y a lieu, pour assurer ou maintenir l'efficacité et l'innocuité du médicament.
- Delavirdine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La phénytoïne se lie en grande partie aux protéines plasmatiques et est susceptible d'être déplacée par compétition. La biotransformation de la phénytoïne s'effectue par les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C19 du système hépatique (cytochrome P450). En raison de son métabolisme saturable, le risque d'interactions médicamenteuses inhibant la biotransformation de la phénytoïne est particulièrement important, ce qui peut se traduire par une augmentation importante de la concentration de phénytoïne circulante et une augmentation du risque de toxicité (voir [5 SURDOSAGE](#)).

La phénytoïne est un inducteur puissant des enzymes responsables de la biotransformation des médicaments. Elle est donc susceptible de réduire la concentration d'autres médicaments dont la transformation dépend de ces enzymes.

De nombreux médicaments peuvent faire augmenter ou diminuer la concentration sérique de phénytoïne et vice versa. La mesure de la concentration sérique de phénytoïne est particulièrement utile si l'on soupçonne une interaction médicamenteuse.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : Une intoxication aiguë à l'alcool peut faire augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne à l'inverse de l'alcoolisme chronique, qui peut la faire diminuer.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Les médicaments le plus souvent responsables d'une interaction sont indiqués ci-dessous.

Le [Tableau 1](#) présente les classes de médicaments qui pourraient faire augmenter la concentration sérique de phénytoïne :

Tableau 1. Médicaments pouvant faire augmenter la concentration sérique de phénytoïne

Classes de médicaments	Exemples de médicaments dans chaque classe
Alcool (intoxication aiguë)	
Analgésiques et antiinflammatoires	azapropazone phénylbutazone dérivés salicylés
Anesthésiques	halothane
Antibiotiques	chloramphénicol érythromycine isoniazide sulfadiazine sulfaméthizole triméthoprime/sulfaméthoxazole sulfaphénazole sulfisoxazole sulfamides
Anticonvulsivants	felbamate oxcarbazépine valproate sodique succinimides (p. ex., éthosuximide) valproate de sodium topiramate ^a
Antifongiques	amphotéricine ^b fluconazole itraconazole kétoconazole miconazole voriconazole
Antinéoplasiques	capécitabine fluorouracile
Benzodiazépines et psychotropes	chlordiazépoxyde diazépam disulfirame méthylphénidate trazodone phénothiazine viloxazine

Bloqueurs des canaux calciques et agents cardiovasculaires	amiodarone dicumarol diltiazem nifédipine ticlopidine
Antagonistes des récepteurs H ₂	cimétidine
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	fluvastatine
Hormones	estrogènes
Immunosuppresseurs	tacrolimus
Hypoglycémiant oraux	tolbutamide
Inhibiteurs de la pompe à protons	oméprazole
Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine	fluoxétine fluvoxamine sertraline

^a L'administration concomitante de phénytoïne et de topiramate diminue de 59 % la concentration plasmatique du topiramate et peut augmenter de 25 % la concentration de phénytoïne dans certains cas. Le résultat clinique doit guider l'adjonction de topiramate au traitement par la phénytoïne.

Le [Tableau 2](#) présente les médicaments pouvant faire diminuer la concentration sérique de phénytoïne.

Tableau 2. Médicaments pouvant faire diminuer la concentration sérique de phénytoïne

Classes de médicaments	Exemples de médicaments dans chaque classe
Alcool (alcoolisme chronique)	
Antibiotiques/fluoroquinolones	ciprofloxacine rifampicine
Anticonvulsivants	carbamazépine vigabatrine ^b
Antinéoplasiques	bléomycine carboplatine cisplatine doxorubicine méthotrexate
Antirétroviraux	fosamprénavir nelfinavir ritonavir
Antiulcéreux	sucralfate
Bronchodilatateurs	théophylline
Préparations de calcium	chlorhydrate de molindone

Agents cardiovasculaires	réserpine
Acide folique	acide folique
Hyperglycémiant	diazoxide
Inhibiteurs de la protéase	nelfinavir
Millepertuis	millepertuis

^b L'administration concomitante de phénytoïne et de vigabatrine diminue de 20 à 30 % la concentration plasmatique de phénytoïne. Une telle diminution peut avoir une portée clinique significative chez certains patients et nécessiter un ajustement posologique.

Chlorhydrate de molindone

Le chlorhydrate de molindone contient des ions calcium qui entravent l'absorption de la phénytoïne.

Préparations de calcium

Pour prévenir une malabsorption, il faut espacer les prises de phénytoïne et celles des préparations de calcium, y compris les antiacides qui contiennent du calcium.

Nelfinavir

Une étude visant à évaluer l'interaction pharmacocinétique entre le nelfinavir (1 250 mg, 2 fois par jour) et la phénytoïne (300 mg, 1 fois par jour) administrés par voie orale a montré que le nelfinavir réduisait l'aire sous la courbe (ASC) de la phénytoïne (totale) et de la phénytoïne libre de 29 % et de 28 % (n = 12), respectivement. La concentration plasmatique du nelfinavir est restée inchangée (n = 15). Il faut donc, pendant l'administration concomitante avec le nelfinavir, rester à l'affût d'une éventuelle réduction de la concentration plasmatique de phénytoïne.

Le [Tableau 3](#) présente les médicaments pouvant faire diminuer ou augmenter la concentration sérique de phénytoïne.

Tableau 3. Médicaments pouvant faire diminuer ou augmenter la concentration sérique de phénytoïne

Classes de médicaments	Exemples de médicaments dans chaque classe
Antibiotiques	ciprofloxacine
Anticonvulsivants	carbamazépine phénobarbital valproate de sodium ^a acide valproïque ^a
Antinéoplasiques	

Psychotropes	chlordiazépoxyde diazépam phénothiazines
--------------	--

^a Le valproate de sodium et l'acide valproïque sont des médicaments similaires. Ailleurs, le terme « valproate » est utilisé pour désigner ces deux médicaments.

Inversement, la phénytoïne peut modifier de façon imprévisible les concentrations plasmatiques de carbamazépine, de phénobarbital, d'acide valproïque et de valproate de sodium.

Même s'il ne s'agit pas dans ce cas d'une véritable interaction médicamenteuse, les antidépresseurs tricycliques peuvent précipiter les crises épileptiques chez les patients qui y sont prédisposés; il peut alors être nécessaire de modifier en conséquence la dose de phénytoïne.

Le [Tableau 4](#) présente les médicaments dont la phénytoïne peut modifier la concentration sérique ou les effets, ou encore les deux.

Tableau 4. Médicaments dont la phénytoïne peut modifier la concentration sérique ou les effets ou encore les deux

Classes de médicaments	Exemples de médicaments dans
Antibiotiques	doxycycline rifampine tétracycline
Anticoagulants	warfarine apixaban dabigatran édoxaban rivaroxaban
Anticonvulsivants	carbamazépine lamotrigine ^a phénobarbital valproate de sodium ^c topiramate ^b acide valproïque ^c lacosamide
Antifongiques	dérivés azolés posaconazole voriconazole
Anthelminthique	albendazole praziquantel

Antinéoplasiques	téniposide
Antiplaquettaires	ticagrélor
Antirétroviraux	delavirdine éfavirenz fosamprénavir indinavir lopinavir/ritonavir nelfinavir ritonavir saquinavir
Bronchodilatateurs	théophylline
Bloqueurs des canaux calciques et autres agents cardiovasculaires	digitoxine digoxine disopyramide mexilétine nicardipine nimodipine nisoldipine quinidine vérapamil
Corticostéroïdes	
Cyclosporine	
Diurétiques	furosémide
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	atorvastatine fluvastatine simvastatine
Hormones	estrogènes contraceptifs oraux
Hyperglycémiant	diazoxide
Immunosuppresseurs	cyclosporine
Agents de blocage neuromusculaire	alcuronium cisatracurium pancuronium rocuronium vécuronium
Analgésiques narcotiques	méthadone
Hypoglycémiant oraux	chlorpropamide glyburide tolbutamide

Psychotropes et antidépresseurs	clozapine paroxétine quétiapine sertraline
Vitamines	vitamine D
Acide folique	acide folique

^a Quand la phénytoïne est administrée en concomitance avec de la lamotrigine, la clairance plasmatique de cette dernière double et sa demi-vie d'élimination diminue de moitié. **Cette interaction clinique importante exige un ajustement posologique de la lamotrigine.** Par contre, la concentration plasmatique de la phénytoïne n'est pas modifiée de manière significative en présence de lamotrigine.

^b L'administration concomitante de phénytoïne et de topiramate diminue de 59 % la concentration plasmatique du topiramate et peut augmenter de 25 % la concentration de phénytoïne dans certains cas. **Le résultat clinique doit guider l'adjonction de topiramate au traitement par la phénytoïne.**

^c Le valproate de sodium et l'acide valproïque sont des médicaments similaires. Ailleurs, le terme « valproate » est utilisé pour désigner ces deux médicaments.

Delavirdine

L'administration concomitante de phénytoïne et de delavirdine est contre-indiquée en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance à la delavirdine ou à d'autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Hyperammoniémie associée à l'emploi concomitant de valproate

L'administration concomitante de phénytoïne et de valproate a été associée à un risque accru d'hyperammoniémie induite par le valproate. Il faut surveiller les patients traités concomitamment par ces deux médicaments en vue de déceler tout signe ou symptôme d'hyperammoniémie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Selon les articles publiés dans la presse médicale, les concentrations plasmatiques de phénytoïne seraient plus basses que prévu chez les patients qui reçoivent des aliments ou des suppléments nutritifs par voie entérale. On conseille, par conséquent, de ne pas administrer la phénytoïne en même temps qu'une préparation de nutrition entérale.

Il peut être nécessaire de mesurer plus souvent la concentration plasmatique de phénytoïne chez ces patients.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis peut réduire la concentration sérique de phénytoïne.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La phénytoïne peut faire baisser la concentration plasmatique de l'iode protéique. Elle peut aussi abaisser sous la normale les résultats de l'épreuve de freinage à la dexaméthasone et de l'épreuve à la métyrapone. Elle peut également faire augmenter la concentration sanguine du glucose, de la phosphatase alcaline et de la gammaglutamyl-transpeptidase (GGT). Enfin, la phénytoïne peut modifier les résultats du dosage de la calcémie et des épreuves portant sur le métabolisme du glucose.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Taro-Phenytoin est un médicament anticonvulsivant qui peut être utile dans le traitement de l'épilepsie. Il semble que ce produit agisse principalement dans la zone motrice du cortex cérébral où il inhibe la propagation de la décharge par le foyer épileptogène. En faisant sortir le sodium des neurones, la phénytoïne stabiliserait le seuil d'excitabilité de ces cellules lorsqu'elles sont soumises à une stimulation excessive ou à des changements de la composition du milieu qui font diminuer le gradient transmembranaire de diffusion du sodium. Cela inclut la diminution de la potentiation post-tétanique dans les synapses. Cette baisse empêche les décharges paroxystiques de se propager du foyer épileptogène aux zones corticales voisines. La phénytoïne diminue l'activité maximale des centres du tronc cérébral responsables de la phase tonique des crises tonicocloniques (grand mal).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : La phénytoïne est un acide faible peu soluble dans l'eau, y compris dans l'intestin. Après l'administration orale, son absorption est lente et plutôt variable.

Selon les études cliniques, la demi-vie plasmatique moyenne des comprimés à croquer de phénytoïne est de 14 heures (7 à 29 heures). Chez l'humain, la demi-vie plasmatique de la suspension orale de phénytoïne après administration orale est en moyenne de 22 heures (7 à 42 heures). Il faut compter au moins 7 à 10 jours après le début du traitement à la dose recommandée de 300 mg/jour pour atteindre les concentrations plasmatiques thérapeutiques à l'équilibre.

Chez la plupart des patients, une posologie régulière permet de maintenir une concentration plasmatique stable de phénytoïne. Toutefois, cette concentration peut varier grandement d'un sujet à l'autre, malgré des doses équivalentes. Une concentration anormalement basse doit faire soupçonner l'inobservance du traitement ou une biotransformation trop rapide de la phénytoïne. Un taux anormalement élevé s'explique par des troubles hépatiques, un déficit enzymatique congénital ou des interactions médicamenteuses ayant une incidence sur la biotransformation. Ainsi, un patient qui présente des variations importantes de la concentration plasmatique de phénytoïne, malgré la prise de doses constantes, est difficile à

traiter. Le dosage de la concentration plasmatique peut être particulièrement utile dans un tel cas. Comme la phénytoïne se lie fortement aux protéines plasmatiques, la concentration de phénytoïne libre chez les sujets dont les caractéristiques de fixation protéique s'écartent de la normale peut différer de celles des autres sujets.

Si le dosage de la concentration plasmatique du médicament est nécessaire, il faut d'abord atteindre l'état d'équilibre, ce qui prend au moins 7 à 10 jours après le début du traitement, la modification de la posologie ou encore l'ajout ou le retrait d'un autre médicament au traitement. Les creux plasmatiques, mesurés juste avant le moment prévu pour la dose suivante, renseignent sur l'intervalle des concentrations plasmatiques efficaces et confirment la fidélité du patient au traitement. Les pics plasmatiques, mesurés au moment où leur atteinte est prévue, renseignent sur le seuil d'apparition d'effets indésirables en fonction de la dose, propre à chaque patient. Les pics plasmatiques de la suspension orale de phénytoïne dosée à 125 mg/5 mL surviennent de 1,5 à 3 heures après l'administration du médicament.

Distribution : La phénytoïne est distribuée dans le liquide céphalorachidien, la salive, le sperme, les liquides gastro-intestinaux, la bile et le lait maternel. La concentration de phénytoïne dans le liquide céphalorachidien correspond approximativement à la concentration plasmatique de phénytoïne libre.

Métabolisme : La phénytoïne subit une biotransformation oxydative dans le foie. La principale voie de métabolisation oxydative est la 4-hydroxylation, qui produit 80 % des métabolites. Les expériences menées sur des microsomes de foie humain ont montré que l'isoenzyme CYP2C9 joue un rôle prépondérant dans la biotransformation de la phénytoïne (90 % de la clairance intrinsèque nette), alors que la CYP2C19 y joue un rôle mineur (10 % de la clairance intrinsèque nette). Dans ces expériences, on a remarqué qu'à des concentrations de phénytoïne supérieures à la marge thérapeutique, la contribution relative de la CYP2C19 à la biotransformation de la phénytoïne augmentait avec la concentration de ce médicament (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Les données pharmacocinétiques obtenues chez six patients âgés de 22 à 64 ans qui recevaient de la phénytoïne en monothérapie ont montré que la prise concomitante de ticlopidine (un inhibiteur de la CYP2C19) pendant 2 semaines avait réduit la clairance plasmatique de la phénytoïne.

Dans une étude menée sur des microsomes de foie humain, la phénylbutazone (un inhibiteur de la CYP2C9) a aussi réduit la clairance de la phénytoïne (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Élimination : Le médicament est excrété en presque totalité dans la bile, sous forme de métabolites inactifs qui sont réabsorbés dans le tractus intestinal, puis éliminés dans l'urine, en partie par filtration glomérulaire, mais surtout par sécrétion tubulaire. Moins de 5 % de la phénytoïne est excrétée sous forme inchangée. Comme la phénytoïne subit dans le foie une hydroxylation par un système de cytochrome saturable à des concentrations plasmatiques

élevées, de légères augmentations de la dose peuvent prolonger la demi-vie et majorer de façon très importante la concentration sérique qui atteint alors ou dépasse la limite supérieure de la marge thérapeutique. Une augmentation de la dose de 10 % ou plus peut accroître de façon disproportionnée la concentration à l'équilibre et entraîner une intoxication.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (> 65 ans)

La clairance de la phénytoïne ralentit légèrement chez les personnes âgées (20 % de moins chez les sujets de plus de 70 ans par rapport à ceux de 20 à 30 ans). Il peut être nécessaire de leur administrer une dose inférieure à la dose recommandée au début du traitement. La dose de phénytoïne requise varie considérablement d'un patient à l'autre et doit donc être individualisée (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température ambiante stable comprise entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATIONS

Ce médicament ne nécessite aucune manipulation particulière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

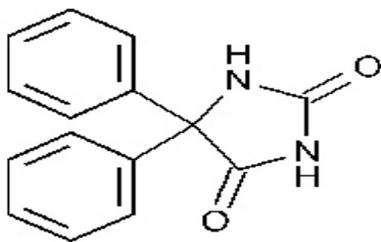
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : phénytoïne

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{15}H_{12}N_2O_2$, 252,27 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La structure chimique de la phénytoïne est proche de celle des barbituriques, à la différence qu'elle comporte un anneau à 5 éléments.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau; 1 gramme se dissout dans environ 60 mL d'alcool et dans environ 30 mL d'acétone. Le composé est soluble dans des hydroxydes alcalins.

pKa : 8,31

Points de fusion : 292-299 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données d'études cliniques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Études a été menée à jeun :

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, constituée de deux groupes distincts et portant sur une dose orale unique de la suspension orale Taro-Phenytoin dosée à 125 mg/5 mL (Taro Pharmaceuticals Inc.) et de la suspension orale DILANTIN®-125

Suspension dosée à 125 mg/5 mL (Parke-Davis Division, Warner Lambert Canada Inc.) a été menée à jeun chez 30 hommes adultes en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparative obtenues chez les 30 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Phénytoïne (1 x 125 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (ng·h/mL)	40700,30 43612,67 (37,78)	40354,28 43244,83 (37,33)	100,9	96,4 – 105,5
ASC _I (ng·h/mL)	43285,17 46080,50 (36,41)	42993,25 45930,57 (37,21)	100,7	96,2 – 105,4
C _{max} (ng/mL)	1599,80 1680,23 (31,49)	1606,81 1692,76 (31,15)	99,6	91,5 – 108,4
T _{max} ³ (h)	4,50 (2,00 – 24,00)	4,00 (3,00 – 16,00)		
t _{1/2} ⁴ (h)	13,46 (27,56)	13,66 (28,48)		

¹ Suspension orale Taro-Phenytoin (phénytoïne), 125 mg/5 mL (Taro Pharmaceuticals Inc.)

² Suspension orale DILANTIN®-125 Suspension (phénytoïne), 125 mg/5 mL (Parke-Davis Division, Warner Lambert Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Étude après un repas :

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, constituée de deux groupes distincts et portant sur une dose orale unique de la suspension orale Taro-Phenytoin dosée à 125 mg/5 mL (Taro Pharmaceuticals Inc.) et de la suspension orale DILANTIN®-125 Suspension dosée à 125 mg/5 mL (Parke-Davis Division, Warner Lambert Canada Inc.) a été menée chez 30 hommes adultes en bonne santé ayant consommé un repas à haute teneur en lipides. Les données de biodisponibilité comparative obtenues chez les 9 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Phénytoïne (1 x 125 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _T (ng·h/mL)	49606,74 52261,90 (40,18)	50411,63 53055,97 (39,60)	98,4	96,4 – 100,4
ASC _I (ng·h/mL)	52972,05 57298,10 (56,41)	53421,07 57972,69 (58,59)	99,2	97,0 – 101,4
C _{max} (ng/mL)	2234,19 2254,48 (15,54)	2231,27 2252,68 (15,60)	100,1	96,2 – 104,2
T _{max} ³ (h)	5,00 (3,50 – 12,00)	5,00 (3,50 – 12,00)		
t _½ ⁴ (h)	14,64 (67,18)	14,81 (67,53)		

¹ Suspension orale Taro-Phenytoin (phénytoïne), 125 mg/5 mL (Taro Pharmaceuticals Inc.)

² Suspension orale DILANTIN®-125 Suspension (phénytoïne), 125 mg/5 mL (Parke-Davis Division, Warner Lambert Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel cancérigène ou mutagène, ou de déterminer si la phénytoïne a des répercussions sur la fertilité des mâles ou des femelles.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Pr DILANTIN® - 125 SUSPENSION (Suspension orale de phénytoïne, 125mg/5mL), numéro de contrôle de la présentation 256638, Monographie de produit, Upjohn Canada ULC. (31 mars 2022).

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT
LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE
MÉDICAMENT**

PrTARO-PHENYTOIN

Suspension orale de phénytoïne

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Taro-Phenytoin** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Taro-Phenytoin** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Taro-Phenytoin?

Taro-Phenytoin est utilisé pour :

- maîtriser certains types de crises qu'on appelle « crises tonico-cloniques » (grand mal) et « crises psychomotrices » (crises temporales).

Comment Taro-Phenytoin agit-il?

Taro-Phenytoin appartient à la famille de médicaments appelés « anticonvulsivants ». Ils agissent en ralentissant les impulsions électriques dans le cerveau qui causent les convulsions.

Quels sont les ingrédients de Taro-Phenytoin?

Ingrédient médicinal : phénytoïne

Ingrédients non médicinaux : Carboxyméthylcellulose de sodium, USP/PE; acide citrique anhydre, USP/PE; silicate d'aluminium et de magnésium, NF; parfum naturel et artificiel à l'orange séché par atomisation; polysorbate 60, NF; benzoate de sodium, NF/PE; saccharose, NF; poudre à saveur de vanille, artificielle; et FD&C jaune n° 6.

Taro-Phenytoin se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Suspension orale; 125 mg / 5 mL

N'utilisez pas Taro-Phenytoin si vous ou votre enfant :

- êtes allergique à la phénytoïne ou à n'importe quel ingrédient de Taro-Phenytoin;
- êtes allergique à d'autres médicaments de la famille des hydantoïnes, y compris la fosphénytoïne;
- prenez de la delavirdine (médicament utilisé contre l'infection par le VIH);
- avez un trouble du rythme cardiaque, comme un rythme cardiaque lent (bradycardie),

un bloc cardiaque ou certains autres problèmes de cœur.

Consultez votre professionnel de la santé, ou celui de votre enfant, avant que vous ou votre enfant ne preniez Taro-Phénytoin, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez-le de tous vos problèmes et états de santé ou de ceux de votre enfant, notamment si vous ou votre enfant :

- prenez d'autres médicaments, suppléments ou autres traitements particuliers :
 - ces produits ou traitements peuvent interagir avec Taro-Phénytoin, ce qui pourrait nuire à leur efficacité ou à celle de Taro-Phénytoin;
 - ces produits ou traitements comprennent les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les suppléments alimentaires (p. ex., vitamines), les suppléments à base de plantes médicinales, les boissons nutritionnelles et les préparations pour alimentation entérale;
- avez déjà eu une éruption cutanée allergique pendant un traitement par la phénytoïne ou tout autre médicament anticonvulsivant;
- avez des antécédents personnels ou familiaux de réaction allergique sévère à la phénytoïne ou à tout autre médicament anticonvulsivant :
 - les symptômes peuvent inclure la fièvre, les éruptions cutanées, le gonflement des ganglions et les problèmes de foie (se manifestant par un jaunissement de la peau et du blanc des yeux);
- consommez de l'alcool occasionnellement ou régulièrement;
- avez 65 ans ou plus;
- êtes de sexe féminin et :
 - vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
 - vous êtes enceinte ou avez un projet de grossesse;
 - vous utilisez une méthode contraceptive hormonale, comme la pilule anticonceptionnelle;
- êtes d'origine asiatique ou noire. Vous ou votre enfant pouvez être plus susceptibles de développer des réactions cutanées graves durant un traitement par Taro-Phénytoin;
- avez ou avez déjà eu l'une des maladies ou affections suivantes :
 - dépression, troubles de l'humeur, pensées ou comportement suicidaires;
 - diabète;
 - problèmes de cœur, y compris un rythme cardiaque lent ou rapide ou une crise cardiaque;
 - problèmes de foie ou de rein;
 - faible concentration d'albumine ou forte concentration de bilirubine dans le sang;
 - porphyrie (une affection qui touche le système nerveux et la peau). Taro-Phénytoin peut aggraver votre état;
 - problèmes du système immunitaire, comme la suppression ou l'altération de la fonction immunitaire;
 - affection qui a demandé une radiothérapie du cerveau et la prise de

- corticostéroïdes (médicaments utilisés pour traiter l'inflammation);
- trouble médical (p. ex., des suites d'une chirurgie) qui vous empêche de prendre Taro-Phénytoin par voie orale (par la bouche).

Autres mises en garde

N'arrêtez pas votre traitement par Taro-Phénytoin sans en avoir parlé avec votre professionnel de la santé auparavant, car vous pourriez aggraver vos crises.

Grossesse, contraception et allaitement

- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez on Taro-Phénytoin. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez Taro-Phénytoin, vos crises pourraient s'aggraver. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose de Taro-Phénytoin.
- Si vous êtes enceinte et que vous prenez Taro-Phénytoin, votre bébé risque de naître avec une malformation grave et d'avoir des troubles cognitifs. Votre bébé risque aussi d'avoir des problèmes de saignements juste après sa naissance.
- Si vous êtes enceinte ou apte à concevoir, discutez avec votre professionnel de la santé des autres traitements qui pourraient remplacer Taro-Phénytoin. Si c'est Taro-Phénytoin que l'on décide de vous prescrire, vous devez employer une méthode de contraception efficace pendant votre traitement. Si vous utilisez une méthode contraceptive hormonale, elle pourrait ne plus être efficace avec Taro-Phénytoin. Voyez avec votre professionnel de la santé quelles sont les meilleures méthodes de contraception à employer durant un traitement par Taro-Phénytoin.
- Si vous tombez enceinte ou pensez l'être pendant le traitement par Taro-Phénytoin, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé. Vous déciderez ensemble s'il convient de poursuivre le traitement durant votre grossesse.
- **Registre des grossesses** : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par Taro-Phénytoin, parlez à votre professionnel de la santé de l'inscription au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Vous pouvez vous y inscrire en appelant au 1-888-233-2334. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des médicaments antiépileptiques durant la grossesse. Vous trouverez également des renseignements à propos de ce registre sur le site Web suivant : <https://www.aedpregnancyregistry.org>.
- Taro-Phénytoin passe dans le lait maternel et peut faire du tort à votre bébé. N'allaitiez pas durant le traitement par Taro-Phénytoin. Consultez un professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines : Taro-Phénytoin peut causer des étourdissements, de la somnolence et des problèmes de coordination. Évitez de conduire, d'utiliser des machines ou d'effectuer des activités qui demandent beaucoup d'attention jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à Taro-Phénytoin.

Alcool : Ne buvez pas d'alcool durant le traitement par Taro-Phénytoïn sans avoir consulté au préalable un professionnel de la santé. Le fait de consommer de l'alcool durant le traitement par Taro-Phénytoïn peut modifier la concentration de phénytoïne dans le sang et provoquer ainsi de graves effets secondaires.

Bilan de santé et tests

- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de passer un test génétique avant de prendre Taro-Phénytoïn. Ce test déterminera votre niveau de risque de subir de graves réactions cutanées en prenant Taro-Phénytoïn.
- Pendant votre traitement par Taro-Phénytoïn, vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé, qui pourra ainsi surveiller votre état de santé. Voici ce qu'il fera :
 - des analyses de sang pour surveiller la quantité de phénytoïne présente dans votre corps;
 - des examens d'imagerie médicale pour vérifier la santé de vos os;
 - des conversations avec vous pour savoir comment vous vous sentez et si vous avez des pensées ou des comportements suicidaires.
- Taro-Phénytoïn peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Taro-Phénytoïn peuvent causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

- **Pensées suicidaires et changement de comportement :** Chez certaines personnes, ce médicament peut causer de l'agitation, de l'irritabilité ou des comportements inhabituels. Il peut aussi susciter des pensées ou des tendances suicidaires ou une aggravation de la dépression. Il serait bon d'informer un parent ou un ami proche que vous prenez Taro-Phénytoïn et de lui faire lire le présent feuillet. Vous pouvez aussi lui demander de vous avertir :
 - s'il remarque que votre dépression s'aggrave; ou
 - s'il est inquiet au sujet de changements dans votre comportement.
- Si, à quelque moment que ce soit, vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, ou à le faire à quelqu'un d'autre, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital **immédiatement**. Dans un tel cas, une observation étroite par un professionnel de la santé est nécessaire.
- **Réactions cutanées graves :** Les anticonvulsivants peuvent provoquer de graves réactions allergiques qui se manifestent souvent par des réactions cutanées. Ces réactions peuvent survenir peu de temps après le début du traitement ou plusieurs mois après. Consultez **immédiatement** un professionnel de la santé si vous ou votre enfant présentez une éruption cutanée, peu importe son intensité, qu'elle soit accompagnée ou non d'une combinaison des symptômes suivants :
 - toute autre réaction cutanée grave, telle que des ampoules ou de la peau qui pèle dans la bouche ou sur le nez, les yeux ou les parties génitales;

- fièvre;
- gonflement des ganglions;
- symptômes ressemblant à ceux de la grippe;
- enflure du visage et/ou des jambes;
- problèmes liés au foie, aux reins, au cœur, aux poumons ou à d'autres organes.
- **Problèmes osseux (y compris l'ostéoporose, l'ostéopénie et l'ostéomalacie) :** La prise d'anticonvulsivants pendant une période prolongée peut causer des problèmes aux os, comme des douleurs aux os, des os fragilisés ou cassants et la possibilité de fractures osseuses.
- **Hyperplasie gingivale (croissance excessive du tissu des gencives autour des dents) :** Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les meilleures mesures à suivre pour prendre soin de vos dents, de vos gencives et de votre bouche pendant un traitement par Taro-Phénytoin. Il est très important d'avoir une bonne hygiène buccale pour diminuer les risques de lésions aux gencives.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets secondaires graves.

Mentionnez à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant tous les médicaments et produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Taro-Phénytoin peut interagir avec un grand nombre d'autres médicaments. Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant votre traitement par Taro-Phénytoin pour s'assurer que la dose que vous prenez est celle qui vous convient.

Taro-Phénytoin ne doit pas être pris en même temps que la delavirdine, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Taro-Phénytoin :

- certains médicaments utilisés pour traiter ou prévenir :
 - les crises convulsives ou l'épilepsie (autres que Taro-Phénytoin);
 - les infections causées par des bactéries, des champignons ou des parasites;
 - l'infection par le VIH;
 - le cancer;
 - l'hypertension (haute pression) ou certains autres troubles cardiaques;
 - le taux de cholestérol sanguin élevé;
 - le taux élevé de sucre dans le sang;
 - la formation de caillots de sang (anticoagulants);
 - la dépression et d'autres troubles psychologiques;
 - l'anxiété ou le sevrage de l'alcool;

- la douleur et l'inflammation;
- l'excès d'acide gastrique ou les ulcères;
- des médicaments utilisés pour réduire ou supprimer les réponses du système immunitaire;
- des médicaments utilisés comme relaxant musculaire lors d'une intubation ou d'une chirurgie;
- les médicaments suivants :
 - les pilules anticonceptionnelles et autres méthodes de contraception hormonales;
 - la théophylline, utilisée pour traiter l'asthme ou d'autres problèmes respiratoires;
 - le furosémide, utilisé pour éliminer le surplus de liquides;
 - l'halothane, utilisé pour l'anesthésie générale;
 - la méthadone, utilisée pour soulager la douleur et traiter la dépendance aux opioïdes;
 - les corticostéroïdes, utilisés pour traiter l'inflammation;
 - le diazoxide, utilisé pour traiter le faible taux de sucre dans le sang;
- d'autres suppléments :
 - le millepertuis, une plante médicinale;
 - la vitamine D, la vitamine B9 (acide folique);
 - les préparations destinées à l'alimentation par sonde et les boissons ou suppléments nutritionnels utilisés à cet effet;
- l'alcool.

Cette liste n'est pas complète.

Comment Taro-Phénytoin s'administre-t-il?

- Prenez toujours Taro-Phénytoin exactement comme votre professionnel de la santé vous a recommandé de le faire. C'est lui qui déterminera la dose qui vous convient, à vous ou à votre enfant. N'augmentez ou ne diminuez jamais votre dose sans en avoir parlé avec lui.
- N'arrêtez pas de prendre Taro-Phénytoin sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé. L'arrêt brusque du traitement par Taro-Phénytoin peut causer de graves problèmes, y compris des crises d'épilepsie continues. Votre professionnel de la santé vous indiquera si vous ou votre enfant devez cesser de prendre ce médicament et à quel moment.
- Taro-Phénytoin ne doit pas être pris une fois par jour. Il est recommandé de fractionner la dose quotidienne en au moins deux prises égales.

Dose habituelle

Adulte :

- **Dose initiale habituelle** : 5 mL de Taro-Phénytoïn, trois fois par jour. Votre dose pourrait être ajustée en fonction de ses effets et de la concentration de médicament dans votre sang.
- **Dose habituelle** : 25 mL de Taro-Phénytoïn, à fractionner en plusieurs prises. Votre professionnel de la santé pourra ajuster votre dose si nécessaire.

Enfants (moins de 18 ans)

- Le professionnel de la santé de votre enfant déterminera quelle dose lui convient en fonction de son poids corporel. Suivez ses instructions à la lettre.
- **Dose initiale habituelle** : dose totale de 5 mg/kg/jour (5 mg par jour multipliés par le nombre de kilogrammes que pèse votre enfant), à fractionner en 2 ou 3 prises égales. La dose de votre enfant pourrait être ajustée en fonction de ses effets et de la concentration de médicament dans le sang de votre enfant. La dose totale maximale est de 300 mg par jour.
- **Dose habituelle** : de 4 à 8 mg/kg/jour, à fractionner en plusieurs prises. Il se peut que la dose minimale chez l'adulte (300 mg/jour) soit nécessaire pour certains enfants de plus de 6 ans.
- S'il est impossible de fractionner la dose en prises égales, il faut administrer la dose la plus forte au coucher.

Surdose :

Les signes d'une surdose de Taro-Phénytoïn comprennent :

- vision trouble, mouvements involontaires des yeux (de droite à gauche, de haut en bas, en cercle);
- perte de la maîtrise des muscles ou manque de coordination, tremblements, réflexes exagérés;
- tension artérielle faible, battements du cœur lents, mauvaise circulation du sang, arrêt soudain des battements du cœur (arrêt cardiaque);
- somnolence, sensation de fatigue, manque d'énergie;
- lenteur du langage ou mauvaise articulation;
- nausées ou vomissements;
- respiration lente et inefficace;
- coma.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de Taro-Phénytoïn, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous (ou votre enfant) oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Taro-Phénytoïn?

Lorsque vous prenez ou recevez Taro-Phénytoïn, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie). Si vous êtes atteint de diabète, surveillez étroitement votre taux de sucre dans le sang (glycémie) pendant votre traitement par Taro-Phénytoïn;
- étourdissements (vertige);
- difficultés à s'endormir ou somnolence;
- nausées ou vomissements, constipation;
- nervosité;
- maux de tête;
- sensation de brûlure ou picotements sur la peau;
- modification des traits du visage;
- apparition de nouveaux cheveux ou poils sur le corps ou le visage;
- modification du goût.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hyperplasie gingivale (croissance excessive du tissu des gencives autour des dents) : sensibilité, inflammation et douleur des gencives, mauvaise haleine, accumulation de plaque sur les dents, dents recouvertes par les gencives.		✓	
Problèmes du système nerveux : symptômes pouvant comprendre des mouvements inhabituels des yeux, des troubles d'élocution, une mauvaise coordination, de la confusion.		✓	

RARE			
Anémie (trouble du sang et du système immunitaire) : ecchymoses (bleus), fièvre, pâleur, mal de gorge sévère, fatigue, manque d'énergie, diminution de la tolérance à l'effort.		✓	
Œdème angioneurotique et réactions allergiques sévères : symptômes pouvant comprendre une enflure du visage, des yeux, des lèvres ou de la langue, de la difficulté à avaler, une respiration sifflante, de l'urticaire et des démangeaisons généralisées, des éruptions cutanées, de la fièvre, des crampes abdominales, un malaise ou un serrement à la poitrine, de la difficulté à respirer et une perte de conscience.			✓
Problèmes de foie (y compris l'hépatite, l'insuffisance hépatique et les lésions hépatiques) : coloration jaune des yeux ou de la peau (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle, perte d'appétit (anorexie).			✓
Changement de l'état mental : confusion ou désorientation (délire), le fait de voir ou d'entendre des choses qui n'existent pas ou de croire à des choses irréelles (psychose).		✓	
Crises convulsives : tremblements incontrôlables.		✓	
Réactions cutanées graves : toute combinaison de symptômes comprenant la fièvre, les éruptions cutanées sévères et le gonflement des ganglions. Possibilité de symptômes ressemblant à ceux de la grippe, d'ampoules et de desquamation de la peau apparaissant d'abord dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendant à d'autres parties du corps, et d'enflure du visage et/ou des jambes. Possibilité aussi de problèmes liés au foie, aux reins, au cœur, aux poumons ou à d'autres organes.			✓
Réactions cutanées (éruption cutanée, boursoufflement de la peau).			✓

Pensées suicidaires ou changement du comportement : comportements inhabituels, dépression, aggravation d'une dépression menant à des pensées suicidaires ou d'automutilation.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes osseux (y compris l'ostéoporose, l'ostéopénie et l'ostéomalacie) : douleur aux os, faiblesse musculaire, difficulté à marcher, fractures osseuses.		✓	
Problèmes cardiaques : rythme cardiaque inhabituel (lent, rapide ou irrégulier), étourdissements, fatigue, essoufflement, douleur à la poitrine.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver Taro-Phénytoïn à une température ambiante stable comprise entre 15 et 30 °C, à l'abri du gel.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Taro-Phénytoïn :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donneesproduits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <https://www.taro.ca>, ou peut être obtenu en composant le 1-800-268-1975

Le présent feuillet a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc.,
130 East Drive, Brampton (Ontario) L6T 1C1

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 21 septembre 2022