

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diphantoïne 100 mg, comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phénytoïne sodique 100 mg.

Excipient(s) à effet notoire : par comprimé : sodium < 23 mg, amidon de blé 159,6 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc à blanchâtre, rond, plat, de 10 mm de diamètre, avec encoche en croix d'un côté. Voie orale.

Le comprimé peut être divisé en 4 doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

1. Monothérapie de deuxième intention ou traitement adjuvant destiné(e) au traitement des crises tonico-cloniques généralisées (« grand mal ») et des crises partielles.

2. Prévention et traitement des crises précoces survenant pendant ou après une intervention de neurochirurgie et/ou une lésion grave à la tête.

Diphantoïne ne doit jamais être utilisée pour traiter les crises d'absences.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie doit être personnalisée car, à dosage égal, les concentrations sériques en phénytoïne peuvent être extrêmement variables d'un patient à un autre. La phénytoïne doit être initiée à de faibles dosages qui augmenteront par paliers, jusqu'à l'obtention du contrôle des crises ou à l'apparition d'effets toxiques. Il est vivement recommandé d'établir les concentrations sériques en vue d'un ajustement optimal du dosage. La concentration clinique efficace se situe entre 10 et 20 µg/ml ; mais, dans certains cas, des concentrations sériques en phénytoïne inférieures peuvent aboutir au contrôle des crises tonico-cloniques. L'obtention de l'état d'équilibre des concentrations sériques peut prendre 7 à 10 jours. Il convient donc de patienter au moins sept à dix jours avant de modifier un dosage. Le traitement d'entretien correspond à la dose la plus basse d'anticonvulsivant permettant de contrôler les crises.

Les comprimés de phénytoïne sodique contiennent de la phénytoïne sodique. Bien que 100 mg de phénytoïne sodique correspondent à 92 mg de phénytoïne en termes de poids moléculaire ; en fonction des marques, l'équivalence moléculaire ne se retrouve pas nécessairement du point de vue biologique. Les praticiens doivent donc faire attention lorsqu'il faut changer de présentation pharmaceutique ; une surveillance des concentrations sériques est conseillée (Voir rubrique 4.4).

Adultes : 2 à 6 mg/kg par jour.

Dose standard : 300 mg/jour. Dose journalière maximale chez l'adulte : 500 à 600 mg/jour. Dans la plupart des cas, des effets secondaires apparaissent à partir de 600 mg/jour, en raison de la toxicité du produit.

Population pédiatrique :

Nouveau-nés : 2,5 à 5 mg/kg divisés en 2 doses journalières égales, ajustées si nécessaire ; dose maximale : 7,5 mg/kg et par jour

- Enfants âgés de 1 mois à 12 ans : 2,5 à 5 mg/kg divisés en 2 doses journalières égales, ajustées si nécessaire ; dose maximale : 7,5 mg/kg et par jour, ou 300 mg/jour
- Enfants âgés de 12 ans et plus : comme pour les adultes (voir ci-dessus)

Les comprimés ne constituent pas forcément une forme pharmaceutique adaptée aux enfants âgés de moins de 6 ans.

Personnes âgées :

Dose initiale de 3 mg/kg, en raison de leur moindre capacité à métaboliser la molécule (Voir rubrique 5.2). Ensuite, ajustements des doses en fonction des concentrations sériques et de la réponse clinique. Lors de l'interprétation des concentrations en médicament, il convient de tenir compte de la possibilité d'une augmentation de la fraction non liée de phénytoïne (Voir rubrique 4.4).

Polymorphisme génétique relatif à la pharmacocinétique de la phénytoïne :

Les gènes CYP2C9 et CYP2C19 affichent un polymorphisme génétique. CYP2C9*2 et CYP2C9*3 sont les deux variations alléliques les plus courantes, entraînant une réduction du métabolisme de la phénytoïne. Commencer avec 75 % et 50 % de la dose standard pour les métaboliseurs intermédiaires (CYP2C9 *1/*2, *1/*3) et les métaboliseurs lents (CYP2C9 *2/*2, *2/*3, *3/*3), respectivement. Ensuite, ajuster la dose en fonction des concentrations sériques et de la réponse clinique. (Voir rubrique 5.2).

Patients obèses :

Le volume de distribution de la phénytoïne augmente avec le degré d'obésité. Chez les patients obèses, il faudra administrer des doses de charge absolues plus élevées de phénytoïne pour obtenir rapidement des concentrations sériques thérapeutiques.

Les comprimés doivent être ingérés de préférence avec un demi-verre d'eau. Le moment et la façon de prendre la phénytoïne doivent être standardisés ; le moment le plus propice se situant 1 heure avant le repas. En cas d'irritation gastrique, il est possible de prendre Diphantoïne au moment des repas.

Le nombre de doses journalières est de 2 ou 3. Cela dépend, pour une grande partie, du métabolisme du patient concerné et de la durée du traitement.

En général, le traitement doit être initié avec un dosage divisé en trois doses. L'heure d'administration du médicament peut être modifiée en fonction de la progression des crises ou de l'évolution de l'EEG, enregistré à différents moments de la journée.

Il est possible d'obtenir le point de saturation du patient de diverses façons, en fonction de l'urgence du traitement :

a) Par voie IV, en milieu hospitalier. Consulter les recommandations relatives à la posologie et au mode d'administration, figurant dans le RCP des médicaments à base de phénytoïne IV disponibles sur le marché.

b) 1 000 mg en une seule dose administrée *per os*, chez l'adulte (c.-à-d. : 10 comprimés) ; puis 300 mg par jour en trois doses de 100 mg réparties régulièrement sur une journée.

Chez l'enfant : 15 mg/kg/jour, quel que soit l'âge, en une seule dose ; puis 5 mg/kg/jour.

Les concentrations thérapeutiques sériques sont obtenues au bout de 4 à 6 heures.

c) Trois doses de 300 mg, sur la base d'une dose toutes les 8 heures ; puis 300 mg/jour, en trois doses réparties régulièrement sur l'ensemble de la journée.

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

Les concentrations thérapeutiques sériques sont obtenues au bout de 24 à 30 heures.

d) 300 mg/jour, chez l'adulte, divisés en trois doses régulières.

5 mg/kg/jour chez l'enfant, tous âges confondus, divisés en trois doses régulières.

Les concentrations thérapeutiques sériques sont obtenues au bout de 5 à 15 jours.

L'augmentation du dosage, si elle s'avère nécessaire, doit être pratiquée par paliers de 25 mg par jour, chez l'adulte et l'enfant, quel que soit l'âge. L'augmentation doit être lente ; à savoir : par palier de 100 mg au maximum par semaine, toutes les 2 à 4 semaines, à partir du moment où les concentrations thérapeutiques sériques théoriques sont atteintes. Cet ajustement de la dose doit être basé sur la réponse clinique ; il doit également tenir compte de tout effet indésirable qui pourrait apparaître (tout particulièrement le nystagmus). Les concentrations sériques ne peuvent être déterminées tant que l'état d'équilibre des concentrations sériques n'est pas supposé avoir été atteint. Les augmentations de la dose supérieures à 300 mg/jour peuvent rapidement aboutir à une élévation significative des concentrations sériques. C'est pourquoi cela doit se faire très lentement, en prenant les précautions nécessaires.

En fonction de la méthode de saturation utilisée (voir ci-dessus), la première détermination sera réalisée :

- le matin suivant dans le cas a), pareillement dans le cas b), au bout de 48 heures dans le cas c), et pas avant 15 à 20 jours dans le cas d). L'augmentation de la dose ne doit donc pas intervenir avant ces périodes d'attentes respectives.

Arrêt du médicament et passage à une autre antiépileptique :

L'arrêt du médicament doit se faire en réduisant progressivement la dose journalière, sur une période d'au moins 14 jours. Il est également impératif d'initier le nouvel antiépileptique progressivement, sur une période équivalente.

La modification de l'antiépileptique ; c.-à-d. le remplacement de la phénytoïne par une autre antiépileptique, peut se dérouler conformément au planning général ci-après :

- *Première semaine* : réduction de la dose de l'antiépileptique actuel d'un tiers, et ajout du nouvel antiépileptique à raison d'un tiers de la dose prévue.
- *Deuxième semaine* : réduction de la dose de l'antiépileptique actuel d'une moitié, et ajout du nouvel antiépileptique à raison d'une moitié de la dose prévue.
- *Troisième semaine* : arrêt total de l'ancien antiépileptique et remplacement par la dose prévue du nouvel antiépileptique.

Le patient doit bénéficier d'une surveillance médicale stricte tout au long de cette période, plus particulièrement au cours de la troisième semaine, période au cours de laquelle il est fort probable que le dosage du nouvel antiépileptique devra être adapté. Cette surveillance médicale est absolument nécessaire pour prévenir l'apparition de crises dues aux concentrations sériques extrêmement basses de l'antiépileptique concerné.

4.3 Contre-indications

- Anomalies hématologiques (dyscrasie), bradycardie sinusale, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, décompensation cardiaque, syndrome d'Adams-Stokes.
- Si vous êtes hypersensible à l'hydantoïne ou à l'un des excipients ;
- Patients avec antécédents de Syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants avec d'autres anticonvulsivants aromatiques, ou avec des substances actives similaires à la phénytoïne (par ex. : barbituriques, succinimides, oxazolidinediones), car une réaction croisée peut se produire.
- Porphyrie aiguë intermittente.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- La phénytoïne peut précipiter ou aggraver les crises d'absences et les crises myocloniques.
- Comme cela peut se produire avec d'autres antiépileptiques, certains patients sous phénytoïne peuvent souffrir d'une accélération de la fréquence des crises, ou voir

apparaître de nouveaux types de crises. Ces phénomènes peuvent être la conséquence d'un surdosage, d'une baisse des concentrations plasmatiques d'antiépileptiques utilisés de façon concomitante, de la progression de la maladie, ou d'un effet paradoxal.

- La phénytoïne étant massivement métabolisée par le foie (Voir rubrique 5.2), il pourrait s'avérer nécessaire de réduire le dosage de la phénytoïne pour éviter une éventuelle toxicité chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La surveillance thérapeutique de la phénytoïne non liée peut s'avérer cliniquement appropriée car les ajustements de la dose doivent être basés sur les concentrations plasmatiques en phénytoïne libre.
- Si la liaison protéique est réduite, comme c'est le cas chez les patients âgés, chez ceux présentant une insuffisance rénale ou hépatique, et d'autres problèmes de santé associés à une hypoalbuminémie ou à une urémie (Voir rubrique 5.2) ; la concentration en phénytoïne sérique totale sera réduite en conséquence. Cependant, la concentration en phénytoïne libre, active du point de vue pharmacologique, reste souvent plus ou moins identique en raison de mécanismes de compensation. C'est pourquoi le contrôle thérapeutique peut être obtenue avec des concentrations en phénytoïne totale plus basses. Ainsi, en soi, une altération de la liaison protéique n'implique pas nécessairement une modification du dosage ; par contre la surveillance thérapeutique de la phénytoïne non liée peut s'avérer adéquate du point de vue clinique.
- Au début du traitement, les valeurs de la fonction hépatique doivent être régulièrement contrôlées.
- Si les concentrations en ASAT et ALAT augmentent, les lésions hépatiques doivent être étudiées par le biais d'examen supplémentaires. On constate souvent une élévation des gammaglutamyl transférases, mais cela n'a aucune signification clinique. Il est impossible d'indiquer à quel stade l'administration de phénytoïne doit cesser ou être suspendue suite à une augmentation des résultats des analyses de la fonction hépatique. En général, on estime que le traitement doit cesser si les taux de transaminases sont supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale. L'arrêt du traitement ne doit pas être brutal ; au contraire, le dosage doit être réduit progressivement, sur une semaine environ, selon la dose administrée. Après retour à la normale des transaminases, le traitement peut reprendre avec l'administration de la dose efficace minimale. Si, dans ces conditions, les taux atteignent à nouveau trois fois la valeur normale, il est conseillé d'arrêter définitivement le traitement.
- Il convient de prendre des précautions en cas d'hépatite virale aiguë. Dans de nombreux cas, un dosage plus faible que normale peut permettre un traitement par phénytoïne.
- Un examen périodique peut se révéler utile pour rechercher une éventuelle lymphadénopathie, afin de détecter des aberrations précoces du système immunitaire.
- La consommation de boissons alcoolisées est proscrite pendant un traitement par phénytoïne car cela peut accroître la fréquence des crises et leur gravité. En cas d'administration à long terme, les concentrations en phénytoïne plasmatique peuvent baisser. Cependant, suite à la consommation d'une quantité normale occasionnelle ou excessive d'alcool, on observe une augmentation des concentrations plasmatiques (Voir rubrique 4.5)
- Si le traitement est médiocrement observé et/ou brutalement arrêté, cela peut précipiter l'état de mal épileptique.
- Une numération sanguine (plaquettes comprises) et une numération différentielle doivent être pratiquées avant, puis régulièrement tout au long de la durée du traitement. Des événements d'ordre hématopoïétique ont été signalés, notamment : thrombocytopenie, leucopenie, granulocytopenie, agranulocytose, et pancytopenie avec ou sans suppression de la moelle osseuse, y compris des cas mortels.

- Il est conseillé de contrôler l'hygiène buccale et l'apparence des gencives en raison de la possibilité d'une hyperplasie gingivale.

- Lors d'un traitement à long terme, la phénytoïne peut accélérer le métabolisme de la vitamine D, et donc entraîner une ostéomalacie ou d'autres maladies associées à la vitamine D. Il est conseillé de prendre des suppléments à base de vitamine D.

- Lors d'un traitement à long terme, la phénytoïne peut restreindre l'absorption de l'acide folique, et donc entraîner une anémie mégaloblastique ou d'autres maladies associées à l'acide folique. Il est conseillé de prendre des suppléments à base d'acide folique. L'acide folique peut, en lui-même, également accélérer le métabolisme de la phénytoïne. Dans ce cas là, il est donc conseillé de contrôler soigneusement la phénytoïne.

- Femmes en âge de procréer

La phénytoïne peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. L'exposition prénatale à la phénytoïne peut augmenter les risques de malformations congénitales majeures et d'autres effets indésirables sur le développement (voir rubrique 4.6).

Diphantoïne ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf si le bénéfice est jugé supérieur aux risques après un examen attentif des autres alternatives thérapeutiques appropriées.

Avant l'instauration du traitement par la phénytoïne chez une femme en âge de procréer, un test de grossesse doit être envisagé.

Les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées du risque potentiel pour le fœtus si elles prennent de la phénytoïne pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité de consulter leur médecin dès qu'elles envisagent une grossesse afin de discuter du passage à un autre traitement avant la conception et avant l'arrêt de la contraception (voir rubrique 4.6).

Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin si elles deviennent enceintes ou pensent l'être et prennent de la phénytoïne.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement. En raison son effet inducteur enzymatique, Diphantoïne peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes de contraception efficaces (voir rubriques 4.5 et 4.6).

- La phénytoïne peut également avoir des effets néfastes sur l'efficacité des pilules contraceptives dites « de troisième génération ». Il est donc conseillé de prescrire un contraceptif par voie orale contenant plus de 50 µg d'oestrogènes. Cependant, elle peut également avoir des effets sur les contraceptifs contenant plus de 50 µg.

- La phénytoïne peut fausser les résultats des analyses de laboratoire suivantes : sucre, calcium, iode lié aux protéines (PBI), phosphatase alcaline, gammaglutamyl transpeptidases, test de suppression à la dexaméthasone, et test à la métyrapone.

- Faites attention en cas d'augmentation du dosage (Voir rubrique 4.2).

- Faites attention lors de l'arrêt du médicament (Voir rubrique 4.2).

- La phénytoïne est essentiellement métabolisée par les gènes CYP2C9 et CYP2C19. Évitez ou faites très attention avec les inducteurs et les inhibiteurs puissants de ces enzymes (Voir rubrique 4.5).

- Métabolisme du CYP2C9

La phénytoïne est métabolisée par l'enzyme CYP450 CYP2C9. Les patients porteurs des variants CYP2C9*2 ou CYP2C9*3 à activité enzymatique diminuée

(métaboliseurs intermédiaires ou lents des substrats du CYP2C9) peuvent présenter un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne et de toxicité ultérieure. Chez les patients connus pour être porteurs des allèles CYP2C9*2 ou *3 à activité enzymatique diminuée, une surveillance étroite de la réponse clinique est conseillée et une surveillance des concentrations plasmatiques de phénytoïne peut être nécessaire.

- La phénytoïne est un inducteur des gènes CYP2C9, CYP3A4 et CYP1A2. Faites attention avec les produits pharmaceutiques métabolisés par l'un de ces isoenzymes (Cf rubrique 4.5).
- Des comportements et des idées suicidaires ont été observés chez des patients sous antiépileptiques dans le cadre de plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées, contrôlées par placebo, menées sur des antiépileptiques, a montré une légère augmentation des risques de comportements et d'idées suicidaires. On ne sait pas quel mécanisme sous-tend ce risque, et les données à notre disposition n'excluent pas la possibilité d'un risque accru avec la phénytoïne. C'est pourquoi il faut contrôler l'apparition de signes évocateurs de comportements et d'idées suicidaires chez les patients, et envisager un traitement adéquat. Il faut conseiller aux patients (et à ceux qui s'en occupent) de consulter si des signes évocateurs de comportements et d'idées suicidaires apparaissent.
- Il faut arrêter le traitement si un rash cutané apparaît. Si le rash est de type bulleux, squameux ou purpurique, ou si l'on craint un lupus érythémateux ; il faut envisager des traitements alternatifs.
- Des réactions cutanées potentiellement mortelles, de type syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées chez des patients sous phénytoïne.
Les patients doivent être informés des signes et symptômes de ces pathologies, et étroitement surveillés pour détecter d'éventuelles réactions cutanées. C'est au cours des premières semaines de traitement que le patient est exposé au risque le plus élevé de voir apparaître un SSJ ou une NET.
En présence de symptômes ou signes évocateurs d'un SSJ ou d'une NET (par ex. rash cutané progressif souvent accompagné de cloques ou de lésions au niveau des muqueuses), l'administration de phénytoïne doit cesser.
La prise en charge d'un SSJ et d'une NET mène aux meilleurs résultats quand le diagnostic est précoce et qu'on cesse l'administration de tout médicament suspect. L'abandon précoce est associé à un meilleur pronostic.
Si un SSJ ou une NET apparaît chez un patient sous phénytoïne, la phénytoïne ne doit plus jamais être administrée à ce patient à l'avenir.
- Le gène HLA-B*1502 peut être associé à un risque accru d'apparition d'un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) chez les patients d'origine thaï ou chinoise (han) traités à la phénytoïne. S'il est avéré que ces patients sont porteurs du gène HLA-B*1502, l'utilisation de la phénytoïne doit être envisagée uniquement si l'on estime que les bénéfices sont supérieurs aux risques. Au sein des populations d'origine caucasienne ou japonaise, l'allèle HLA-B*1502, est extrêmement rare ; il n'est donc pas possible à l'heure actuelle de conclure à une association risquée. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune information adéquate concernant ces risques chez les personnes présentant d'autres origines ethniques.
- Des études cas-témoins et d'association pangénomique menées chez des patients taïwanais, japonais, malaisiens et thaïlandais ont mis en évidence un risque accru d'événements indésirables cutanés graves (EICG) chez les porteurs du variant CYP2C9*3 à activité enzymatique diminuée.
- Une « réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques » (syndrome DRESS) peut apparaître. Ce phénomène a été observé chez des patients sous antiépileptiques. Certains cas se sont avérés potentiellement mortels, voire fatals. Le syndrome DRESS, qui ressemble parfois à une infection virale, peut se présenter sous la forme suivante : rash, fièvre, éosinophilie et/ou lymphadénopathie, avec atteinte d'autres systèmes d'organes (hépatite, néphrite myocardite, myosite, ou

anomalies hématologiques). Si l'on suspecte un syndrome DRESS, ou s'il n'existe aucune autre explication, arrêter la phénytoïne.

- Des cas de Syndrome d'Hypersensibilité aux Anticonvulsivants (SHA) ont été observés chez des patients sous antiépileptiques. Certains cas se sont avérés potentiellement mortels, voire fatals. Les premiers symptômes sont généralement : fièvre, malaise et rash ; cependant, chez certains patients, ceux-ci peuvent également être : diarrhée, lymphadénopathie, œdème facial, myalgie, ou anorexie. Parmi les autres manifestations du syndrome, on trouve : anémie, néphrite, et thrombocytopenie. Chez certains patients, l'arrêt du traitement a entraîné une amélioration en quelques semaines. Si un SHA apparaît, arrêter la phénytoïne et prodiguer des soins palliatifs.

Il faut faire attention si l'on utilise des substances actives dotées d'une structure similaire (barbituriques, succinimides, oxazolinediones), car cela peut entraîner une réaction croisée (Voir aussi rubrique 4.3).

- Si l'on initie un traitement avec un produit pharmaceutique contenant de la phénytoïne, il est recommandé de continuer le traitement avec le même produit pharmaceutique pendant toute la période de traitement. Lorsqu'on passe de la phénytoïne sodique à la phénytoïne, ou vice-versa, il faut tenir compte du fait que 100 mg de phénytoïne sodique équivaut à 92 mg de phénytoïne. Il existe également diverses formes pharmaceutiques sur le marché (comprimés et comprimés à libération prolongée), dotées de valeurs d'absorption et de réponses cliniques différentes selon les patients. Il faut également tenir compte du fait que la bioéquivalence n'est pas garantie entre les diverses marques. Les recommandations figurant à la rubrique 4.2, « Posologie et mode d'administration », s'appliquent à toutes les modifications mentionnées ci-dessus (substance active, forme pharmaceutique, fabricant).
- Il est conseillé de contrôler la dyslipémie. Initier une prise en charge adéquate en présence d'un taux élevé de lipoprotéines de faible densité, de cholestérol et/ou de triglycérides.
- Diphantoïne contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- Diphantoïne contient de l'amidon de blé. Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque. Un comprimé ne contient pas plus de 16 microgrammes de gluten. Les patients présentant une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques :

Effets d'autres médicaments sur la phénytoïne :

La phénytoïne est essentiellement métabolisée par les gènes CYP2C9 et CYP2C19 (Voir également la rubrique 5.2). Les inducteurs et les inhibiteurs de ces enzymes peuvent faire baisser ou augmenter les concentrations en phénytoïne. Il peut se révéler utile de surveiller les concentrations plasmatiques en phénytoïne en cas d'interactions potentielles. Pour plus de précisions, consulter également les RCP des médicaments pris de façon concomitante.

Produits susceptibles de faire **augmenter** les concentrations plasmatiques en phénytoïne :

Acétazolamide, amiodarone, inhibiteurs calciques, chloramphénicol, cimétidine, diazoxide, dicoumarol, disulfirame, (es)oméprazole (à des doses ≥ 40 mg/jour), fluconazole, fluorouracil, fluoxétine, fluvastatine, fluvoxamine, isoniazide, ivacaftor, felbamate, lansoprazole, méthylphénidate, métronidazole, miconazole, moclobémide, modafinil, oxcarbazépine, phénylbutazone, posaconazole, stiripentol, sulfamides (sulfadiazine,

sulfaméthizol, sulfaméthoxazole), triméthoprime et cotrimoxazole, télaprévir, ticlopidine, tolbutamide, topiramate, voriconazole, zafirlukast.

Produits susceptibles de faire **baisser** les concentrations plasmatiques en phénytoïne :

Anti-acides (par réduction de l'absorption de la phénytoïne), bosentan, charbon (activé) (par réduction de l'absorption de la phénytoïne), elvitégravir, enzalutamide, nelfinavir, acide folique, (fos)aprépitant, rifamycines (rifabutine, rifampicine, rifamycine), ritonavir, plusieurs oncolytiques (bléomycine, cisplatine, carboplatine, dacarbazine, mercaptopurine), sucralfate (par réduction de l'absorption de la phénytoïne), théophylline, vigabatrine.

Produits susceptibles de faire **augmenter ou baisser** les concentrations plasmatiques en phénytoïne :

Carbamazépine, ciprofloxacine, diazépam, éfavirenz, isoniazide concomitante avec rifampicine, phénobarbital, primidone, acide valproïque.

Effets de la phénytoïne sur d'autres médicaments :

La phénytoïne est un inducteur de CYP2C9, CYP3A4 et CYP1A2. Sous l'effet de ce produit pharmaceutique, les concentrations plasmatiques de produits pharmaceutiques métabolisés par l'un de ces isoenzymes peuvent subir des modifications non négligeables. La phénytoïne peut également avoir des effets sur les udp-glucuronosyltransférases (UGT) et sur la glucorono-conjugaison de produits pharmaceutiques. Pour plus de précisions, consulter également les RCP des médicaments pris de façon concomitante.

Produits dont les concentrations plasmatiques **baissent** à cause de la phénytoïne :

Abiratérone, afatinib, albendazole, alfentanil, almotriptan, amiodarone, aripiprazole, atazanavir, atorvastatine, axitinib, bédaquiline, benzodiazépines, bocéprévir, bortézomib, bosutinib, bosentan, célécoxib, brentuximab védotine, bromocriptine, buprénorphine, buspirone, cabazitaxel, inhibiteurs calciques, carbamazépine, caspofungine, chlorphénamine, chloramphénicol, ciclésonide, ciclosporine, citalopram, clarithromycine, clozapine, cobicistat, caféine, colchicine, corticostéroïdes systémiques, crizotinib, cyclophosphamide, dabrafénib, daclatasvir, dapoxétine, darifénacine, darunavir, dasabuvir, dasatinib, déférasirox, diclofénac, dihydro-ergotamine, disopyramide, docétaxel, dolutégravir, dompéridone, donépézil, doxycycline, duloxétine, dutastéride, ébastine, éfavirenz, élétriptan, elvitégravir, enzalutamide, éplérénone, ergotamine, erlotinib, érythromycine, escitalopram, éthinylestrodiol (en monothérapie), éthosuximide, eslicarbazépine, étravirine, évérolimus, fentanyl, fésotérodine, flurbiprofène, fluvastatine, acide folique, fosamprénavir, (fos)aprépitant, galantamine, géfitinib, glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, halopéridol, ibuprofène, idéalalisib, imatinib, indinavir, irbésartan, irinotécan, itraconazole, ivabradine, ivacaftor, kétoconazole, lacosamide, lamotrigine, lapatinib, lédipasvir, lopéramide, lopinavir, losartan, macitentan, maraviroc, mébendazole, méfloquine, mélatonine, méthadone, mexilétiline, miansérine, mirtazapine, acide mycophénolique, naproxène, névirapine, nimodipine, nilotinib, olanzapine, ombitasvir + paritaprévir + ritonavir, anticoagulants oraux (par exemple rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban et coumarins), contraceptifs hormonaux par voie orale, oxybutynine, pazopanib, inhibiteurs de la pde-5, pérampanel, pimozide, pipéraquline, pirfénidone, piroxicam, pomalidomide, posaconazole, progestatif, propafénone, quétiapine, quinidine, rasagiline, réboxétine, rifabutine, rilpivirine, riluzole, riociguat, ritonavir, ropinirole, ropivacaïne, ruxolitinib, salmétérol, saquinavir, sertindole, sertraline, siméprévir, simvastatine, sirolimus, sofosbuvir, solifénacine, sorafénib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, télaprévir, temsirolimus, théophylline, thyromimétiques, tiagabine, tacagrélor, tipranavir, tizanidine, topiramate, torasémide, tramadol, trastuzumab-émtansine, trazodone, triamtérene, antidépresseurs tricycliques, ulipristal, vandétanib, vémurafénib, venlafaxine, vérapamil, vilantérol, vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, vismodégib, voriconazole, zafirlukast, zolmitriptan, zolpidem, zonisamide, zopiclone.

Agents phytothérapeutiques :

Les préparations à base d'herbes contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*) peuvent entraîner une réduction des effets de la phénytoïne par induction des enzymes qui métabolisent le médicament. Cet effet d'induction peut perdurer jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis. Si le patient prend déjà du millepertuis, contrôler les concentrations en anticonvulsivant et arrêter le millepertuis. Les concentrations en anticonvulsivant peuvent augmenter lors de l'arrêt du millepertuis. Il peut alors s'avérer nécessaire d'ajuster la dose d'anticonvulsivant.

Alcool

L'ingestion de quantités normales occasionnelles ou excessives d'alcool peut accroître les concentrations plasmatiques en phénytoïne. Une consommation prolongée peut faire baisser les concentrations plasmatiques en phénytoïne (Voir rubrique 4.4)

Nutrition entérale

Quand la phénytoïne est ajoutée à la nutrition entérale, l'absorption de la phénytoïne peut être réduite.

Interactions pharmacodynamiques

L'administration concomitante de phénytoïne et de valproate est associée à un risque accru d'hyperammoniémie associé au valproate. Les patients traités de façon concomitante par ces deux médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter tout signe ou symptôme d'hyperammoniémie.

L'acétazolamide peut accroître l'hyperammoniémie chez les enfants sous phénytoïne.

Il faut éviter l'association avec des IMAO et des produits entraînant une aplasie médullaire. Par ailleurs, il est conseillé de ne pas associer un traitement à base de phénytoïne avec des produits pharmaceutiques susceptibles d'entraîner une dépression médullaire, car la phénytoïne peut accroître ce phénomène.

Certains produits pharmaceutiques peuvent précipiter la survenue des crises, surtout s'ils sont administrés à hautes doses. Chez l'épileptique, il est donc préférable d'opter pour des traitements alternatifs qui ne soient pas associés à un quelconque risque de crises d'épilepsie. Cependant, il est généralement possible de prévenir les crises avec des doses faibles et/ou un schéma posologique parfaitement adapté. Les produits pharmaceutiques suivants exposent à un risque accru de crises d'épilepsie :

- Amantadine, plus particulièrement à des doses journalières de 200 mg ou plus,
- Les antibiotiques β -lactame (pénicillines, céphalosporines, monobactames et carbapénèmes) administrés en IV à fortes doses, surtout chez l'enfant et les personnes âgées, et en présence de signes évocateurs d'une insuffisance rénale, d'une méningite ou d'une épilepsie. Benzylpénicillines, céfazoline et imipénem exposent à un risque accru de crises par rapport à ampicilline, amoxicilline, ceftriaxone et ceftazidime.
- Antidépresseurs : bupropion, amoxapine, clomipramine, maprotiline et miansérine. Ces produits abaissent le seuil épileptogène.
- Alimémazine et prométhazine.
- Les psychotropes peuvent provoquer des modifications de l'EEG et des crises d'épilepsie. Parmi les psychotropes classiques, la chlorpromazine peut avoir de tels effets. Parmi les psychotropes atypiques, la clozapine est associée aux plus forts risques de crises.
- Immunomodulateurs : ciclosporine et aldesleukine.
- Chloroquine chez les sujets ayant subi une convulsion récente (< 1 an auparavant), la méfloquine à des doses thérapeutiques faibles, prophylactiques et élevées.
- Dexamphétamine, modafinil, atomoxétine.
- Théophylline à hautes doses.
- Tramadol (à hautes doses), plus particulièrement en cas d'association avec des médicaments qui abaissent le seuil épileptogène (antidépresseurs) et l'abus d'alcool.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité :

Les anticonvulsivants peuvent entraîner une impuissance chez l'homme et une baisse de la fertilité chez la femme. La phénytoïne est excrétée en petites quantités dans le sperme humain et peut donc affecter la morphologie et la motilité des spermatozoïdes. Chez des patients épileptiques de sexe masculin, traités à la phénytoïne, on a observé des concentrations plasmatiques réduites en testostérone libre. Nous ne disposons d'aucune donnée adéquate concernant la fertilité chez l'animal.

Grossesse :

Dans l'espèce humaine, la phénytoïne traverse le placenta.

L'exposition prénatale à la phénytoïne peut augmenter les risques de malformations congénitales et d'autres effets indésirables sur le développement. Dans l'espèce humaine, l'exposition à la phénytoïne pendant la grossesse est associée à une fréquence de malformations majeures 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale, dont la fréquence est de 2-3 %. Des malformations telles que des fentes orofaciales, des malformations cardiaques, des malformations craniofaciales, des hypoplasies des ongles et des doigts, et des anomalies de croissance (y compris la microcéphalie et le déficit de croissance prénatale), ont été rapportées, soit individuellement, soit dans le cadre d'un syndrome d'hydantoïne fœtale (associé à des anomalies craniofaciales, une hypoplasie des phalanges distales, un retard de croissance intra-utérin et une déficience intellectuelle), chez des enfants nés de femmes épileptiques ayant utilisé de la phénytoïne pendant la grossesse. Des troubles du développement neurologique ont été rapportés chez des enfants nés de femmes épileptiques ayant utilisé de la phénytoïne seule ou en association avec d'autres AE pendant la grossesse. Les études relatives au risque de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés à la phénytoïne pendant la grossesse sont contradictoires et un risque ne peut être exclu.

On a rapporté un certain nombre de cas au cours desquels l'utilisation de la phénytoïne pendant la grossesse a entraîné une pathologie maligne chez l'enfant, essentiellement des neuroblastomes.

Des cas de chondrodysplasie ponctuée ont également été rapportés suite à une exposition prénatale à la phénytoïne.

La phénytoïne est tératogène chez le rat, la souris et le lapin (Voir rubrique 5.3).

Des cas d'hypocalcémie, de tétanie et d'hypophosphatémie ont été observés chez des enfants issus de mères épileptiques ayant pris de la phénytoïne pendant la grossesse.

Un cas de diathèse hémorragique a été observé chez un nourrisson. La vitamine K doit pouvoir corriger cet effet néfaste ; elle peut être administrée à la mère avant l'accouchement ou à l'enfant après sa naissance, en fonction de son poids.

L'utilisation de la phénytoïne peut entraîner une carence en vitamine D avec hypocalcémie, et une carence en acide folique ; il peut donc s'avérer nécessaire d'administrer de la vitamine D et de l'acide folique.

Un dérèglement de l'équilibre phosphocalcique et une déminéralisation osseuse peuvent survenir, mais cela reste rare.

Tenant compte de ces divers éléments :

- Diphantoïne ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices sont jugés supérieurs aux risques après un examen attentif des autres options thérapeutiques appropriées. La femme doit être pleinement informée des risques liés à la prise de phénytoïne pendant la grossesse et les comprendre.
- Si, après une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices, aucune autre option thérapeutique n'est appropriée et que le traitement par Diphantoïne est poursuivi, la dose efficace la plus faible de phénytoïne doit être utilisée. Si une femme envisage une grossesse, tous les efforts doivent être faits pour passer à un

traitement alternatif approprié avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. Si une femme tombe enceinte alors qu'elle prend de la phénytoïne, elle doit être adressée à un spécialiste pour réévaluer le traitement par la phénytoïne et envisager d'autres options thérapeutiques.

Les femmes enceintes sous phénytoïne doivent être soigneusement suivies. En plus des précautions habituelles, il est nécessaire de faire attention aux concentrations sériques en phénytoïne, acide folique, vitamine D, et calcium.

La mesure des concentrations sériques en phénytoïne peut s'avérer précieuse dans le cadre de l'ajustement des doses.

Femmes en âge de procréer

Diphantoïne ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf si le bénéfice est jugé supérieur aux risques après un examen attentif des autres options thérapeutiques appropriées. La femme doit être pleinement informée et comprendre le risque d'effet délétère potentiel pour le fœtus si la phénytoïne est prise pendant la grossesse et donc l'importance de planifier toute grossesse. Un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer doit être envisagé avant l'instauration du traitement par Diphantoïne.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement. En raison de son effet inducteur enzymatique, Diphantoïne peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes de contraception efficaces (voir rubrique 4.5). Il convient d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace (telle qu'un dispositif intra-utérin) ou deux formes complémentaires de contraception, y compris une méthode de barrière. Les circonstances individuelles doivent être évaluées dans chaque cas, en impliquant la patiente dans la discussion, lors du choix de la méthode de contraception.

Allaitement :

En raison du passage de la phénytoïne dans le lait maternel et du risque toxique associé, il ne faut pas utiliser la phénytoïne pendant l'allaitement. Le risque est faible si la mère respecte la dose thérapeutique. On ne connaît à ce jour qu'un cas de méthémoglobinémie avec étourdissements et atténuation du réflexe de succion chez un bébé.

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

En raison du profil des effets secondaires, il est probable que l'administration de phénytoïne ait des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il doit donc être déconseillé aux patients de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines après l'administration de phénytoïne.

4.8. Effets indésirables

Récapitulatif du profil d'innocuité

Des réactions cutanées potentiellement mortelles, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées ; le risque le plus élevé se situe au cours des premières semaines de traitement, et il est accru chez les patients positifs au gène HLA-B*1502. Un risque accru d'événements indésirables cutanés graves (EICG) chez les porteurs du variant CYP2C9*3 à activité enzymatique diminuée a également été signalé.

La phénytoïne peut entraîner un syndrome d'hypersensibilité qui se manifeste généralement lors de la première exposition au médicament, l'intervalle moyen avant l'apparition se situant entre 17 et 21 jours. Parfois, ce syndrome s'exprime sous la forme d'un rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).

On a pu observer chez certains patients sous phénytoïne une hépatotoxicité aiguë, potentiellement fatale, mais cela n'est pas fréquent. L'apparition des symptômes se produit généralement au cours des six premières semaines de traitement. Cela peut se présenter sous la forme d'une partie des symptômes du rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ou seul avec d'autres signes et symptômes ; notamment : ictère, transaminases élevées, hépatomégalie, éosinophilie, et/ou leucocytose.

Bien que l'on n'ait pas établi de rapport de cause à effet, des rapports de cas indiquent la présence d'une lymphadénopathie ayant entraîné un lymphome malin.

Les patients sous antiépileptiques sont exposés à un risque accru de comportements et d'idées suicidaires.

La phénytoïne étant un antiépileptique dit « inducteur enzymatique », elle peut réduire la densité osseuse et donc accroître les risques d'ostéomalacie, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ; ce principalement au bout de 2 ans de traitement et chez les patients âgés de plus de 40 ans.

Des événements d'ordre hématopoïétique et des anémies mégalo-blastiques ont été rapportés lors de traitements à long terme par phénytoïne.

Dans le cadre d'un traitement à long terme, on observe souvent une hyperplasie des gencives, surtout chez les enfants et les adolescents.

Pour en savoir plus, consulter également la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Tableau des réactions indésirables

Les réactions indésirables, observées lors d'études cliniques (menées sur des patients adultes, adolescents, enfants et nourrissons de plus d'1 mois) et signalées après la mise sur le marché, sont répertoriées dans le tableau ci-après par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Dans le cadre de chaque groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les données disponibles n'ont pas permis de déterminer quelle est la fréquence de certaines des réactions indésirables mentionnées ci-après ; elle apparaît donc comme « fréquence inconnue ». Ces réactions ont été signalées de façon spontanée au cours de la période suivant la commercialisation.

MedDRA SOC	Catégorie de fréquence	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquence inconnue	Lymphadénopathie, notamment : lymphome, maladie de Hodgkin, pseudolymphome, hyperplasie bénigne des ganglions lymphatiques
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Complications hématopoïétiques (parfois fatales), thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, granulocytopénie, agranulocytose, pancytopenie, suppression de la moelle osseuse, macrocytose et anémie mégalo-blastique*. Éosinophilie, anémie hémolytique et aplasique, granulomatose, neutropénie, hémophilie induite, adénopathie pseudolymphomateuse*, troubles de la coagulation du sang (principalement dus à l'interférence avec le métabolisme de la vitamine K).

	Fréquence inconnue	Aplasie pure de globules rouges
Affections du système immunitaire	Rare	Syndrome d'hypersensibilité*
	Fréquence inconnue	Lupus érythémateux systémique, splénomégalie, troubles de l'immunité humorale et cellulaire, réactions anaphylactoïdes et anaphylaxie.
Affections endocriniennes	Très rare	Gynécomastie, hyperglycémie, hyperprolactinémie, hypoprotéinémie et concentrations réduites en testostérone.
	Fréquence inconnue	La phénytoïne inhibe la libération de l'hormone antidiurétique (HAD) en cas de syndromes associés à une sécrétion accrue d'HAD*. Les concentrations en hormone thyroïdienne peuvent baisser.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Ostéomalacie
	Fréquence inconnue	Porphyrie et concentrations accrues en cholestérol HDL.
Affections psychiatriques	Fréquence inconnue	Comportements et idées suicidaires, comportement agressif*, agitation*, nervosité*, hallucinations*, délire*, manifestations psychotiques*, dépression* ou manie*.
Affections du système nerveux	Fréquence inconnue	Nystagmus*, ataxie*, difficultés d'élocutions jusqu'au mutisme*, et baisse de la coordination*, étourdissements, insomnie, paresthésie, endormissement, encéphalopathie, atrophie cérébelleuse dégénérative ou dysfonctionnement, répercussions cognitives, confusion*, pertes de mémoire*, soubresauts musculaires, crises d'épilepsie paradoxales ; maux de tête, dyskinésie y compris chorée, troubles de la transmission neuromusculaire, choréo-athétose, dystonie, tremblements et astérisis, polyneuropathie périphérique essentiellement sensitive, paralysie d'un des membres.
Affections oculaires	Rare	Cataracte, daltonisme, et paralysie des muscles oculaires.
Affections cardiaques	Fréquence inconnue	Modifications de l'ECG, telles que : allongement de l'intervalle PR, élargissement des complexes QRS, allongement du segment ST et modifications de l'onde T, fibrillation ventriculaire**, rythme cardiaque anormalement lent.
Affections vasculaires	Fréquence inconnue	Élévation de la tension artérielle, périartérite noueuse.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Pneumonie, insuffisance respiratoire, fibrose pulmonaire et infiltration pulmonaire.

Affections gastro-intestinales *	Fréquence inconnue	Nausées, vomissements, constipation, modification ou perte (un cas) du goût, glossopyrosis.
Affections hépatobiliaires	Fréquence inconnue	Hépatite toxique, hépatotoxicité, hépatomégalie, lésions hépatiques, et nécrose hépatique (sporadique). Des élévations asymptomatiques des enzymes hépatiques ont été observées*.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash cutané ou prurit, parfois avec fièvre, rash cutané ou prurit morbilliforme.
	Rare	Rash de type bulleux, squameux ou purpurique, et lupus érythémateux (disséminé), hypertrichose, hirsutisme, érythème polymorphe.
	Très rare	Réactions cutanées indésirables graves (SCAR) : Ont été observées : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET) (Voir rubrique 4.4). Pigmentation brune du visage et du cou. Érythrodermie, mycosis fongoïde, œdème facial.
	Fréquence inconnue	Manifestations dermatologiques telles que : syndrome du gant pourpre*, rash scarlatiniforme.
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Hyperplasie gingivale et hypertrophie gingivale.*
	Rare	Myasthénie grave.
	Très rare	Fasciite, myosite, rhabdomyolyse, et arthrite aiguë.
	Fréquence inconnue	Grossissement des traits du visage et des lèvres, baisse de la densité minérale osseuse*, ostéopénie*, ostéoporose*, et fractures*.
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Insuffisance rénale, néphrotoxicité, néphrite interstitielle.
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence inconnue	Maladie de La Peyronie, et priapisme.
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Fréquence inconnue	Chondrodysplasie ponctuée chez l'enfant.
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Fréquence inconnue	Empoisonnement dû à des dérivés de l'hydantoïne

* Consulter la rubrique « Description de réactions indésirables sélectionnées »

** Une fibrillation ventriculaire a été observée après une administration IV

Description de réactions indésirables sélectionnées

Ont été observées, chez des patients sous phénytoïne, une macrocytose et une anémie mégaloblastique répondant généralement à un traitement à l'acide folique.

L'adénopathie pseudolymphomateuse peut évoluer vers une forme maligne de lymphome.

Le syndrome d'hypersensibilité se caractérise par des symptômes tels que : douleurs articulaires, éosinophilie, fièvre, hépatite, diarrhée, anorexie, néphrite, anémie,

thrombocytopénie, lymphadénopathie ou rash cutané ; mais ne se limite pas à ces symptômes (par ex. : DRESS : rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques ; SHA : syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques).

La phénytoïne inhibe la libération de l'hormone antidiurétique (HAD) en cas de syndromes associés à une sécrétion accrue d'HAD. Les concentrations en hormone thyroïdienne peuvent baisser. À moins qu'un dysfonctionnement clinique de la thyroïde soit également visible, ces résultats de laboratoire ne revêtent qu'une signification clinique limitée.

De fortes doses, peuvent entraîner : confusion, comportement agressif, pertes de mémoire, agitation, nervosité, hallucinations, délire, manifestations psychotiques, dépression ou manie.

Les effets indésirables les plus fréquents liés aux troubles du système nerveux renvoient au système nerveux central et sont généralement dépendants de la dose : nystagmus, ataxie, difficultés d'élocutions jusqu'au mutisme, et baisse de la coordination.

Troubles gastro-intestinaux, qui apparaissent normalement au début du traitement, et disparaissent en général après.

Des élévations asymptomatiques des enzymes hépatiques ont été observées. Si les concentrations en ASAT et ALAT augmentent, les lésions hépatiques doivent être étudiées par le biais d'examen supplémentaires. On constate souvent une élévation des gammaglutamyl transférases, mais cela n'a aucune signification clinique.

Des cas de syndrome du gant pourpre ont été signalés de façon sporadique. Cependant, la plupart des cas étaient liés à une administration IV de la phénytoïne.

L'hypertrophie gingivale peut être limitée en préservant une bonne hygiène buccale et en se brossant soigneusement les dents après chaque repas.

Chez les patients sous phénytoïne à long terme, on a observé : baisse de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose, et fractures. Le mécanisme par le biais duquel la phénytoïne affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

Population pédiatrique

Le profil des événements indésirables liés à la phénytoïne est généralement équivalent chez l'enfant et l'adulte. L'hyperplasie gingivale apparaît plus souvent au sein de la population pédiatrique et chez les patients dont l'hygiène buccale est médiocre.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be,
Division Vigilance : site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage ou d'empoisonnement, accidentel ou non, le patient doit être admis à l'hôpital dès que possible, afin qu'on puisse surveiller efficacement l'évolution des symptômes et initier le traitement adéquat tout en contrôlant les fonctions vitales.

Symptômes : On ne connaît pas la dose létale chez l'enfant. Chez l'adulte, la dose létale moyenne se situe entre 2 et 5 g. Les symptômes initiaux du surdosage sont : nystagmus, ataxie et dysarthrie. Les autres signes sont : tremblements, hyperréflexie, léthargie, troubles de l'élocution, ainsi que nausées et vomissements. Du point de vue cardiovasculaire, on peut également observer les symptômes suivants : hypotension, bradycardie sinusale, et arrêt cardiaque sinusal transitoire. Le patient peut devenir comateux puis une détresse respiratoire et circulatoire peut entraîner le décès. Il existe des variations individuelles concernant les concentrations plasmatiques toxiques en phénytoïne, mais le nystagmus apparaît

généralement à des concentrations sériques de 20 µg/ml, l'ataxie à 30 µg/ml, la dysarthrie et la léthargie à des concentrations > 40 µg/ml. Même si cela peut paraître contradictoire, un surdosage peut entraîner des crises d'épilepsie.

Traitement : Le traitement du surdosage n'est pas spécifique car il n'existe aucun antidote. Les mesures habituellement prises en cas d'empoisonnement ou de surdosage doivent être mises en œuvre. En cas d'empoisonnement, on peut utiliser : lavage gastrique, diurèse forcée, charbon actif, oxygène, vasopresseurs, et ventilation assistée. En cas d'empoisonnement grave, il est également possible de passer à l'hémodialyse.

Immédiatement : diurèse forcée et hémoperfusion. En cas d'hypotension ou de bradyarythmie persistante, pratiquer : injection intraveineuse de 0,3 à 0,5 mg d'atropine, à répéter si nécessaire à intervalles de 15 minutes, sans dépasser une dose de 1,5 à 2,0 mg chez l'adulte et de 0,5 à 1,0 mg chez l'enfant (dose moyenne chez l'enfant : de 10 à 20 µg/kg).

En cas d'empoisonnement grave, on peut également envisager une hémodialyse ou une hémoperfusion.

Le traitement par anticonvulsivants doit reprendre dès que possible pour éviter le risque d'un état de mal épileptique, ce qui résulte de l'arrêt de l'administration du médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques - dérivés de l'hydantoïne, Code ATC : N03AB02

Mécanisme d'action

La phénytoïne agit par le biais d'un bloc sélectif de l'activité neuronale à haute fréquence. Cela s'explique par une suppression, dépendante de l'utilisation et de la fréquence, du potentiel d'action du sodium, entraînant un filtrage des décharges neuronales à haute fréquence prolongées et de l'activité synaptique. À l'échelle moléculaire, ce mécanisme consiste en un blocage voltage-dépendant des canaux sodiques de la membrane responsables du potentiel d'action. Par le biais de cette action, la phénytoïne obstrue le retour positif qui sous-tend l'apparition de l'activité maximale de la crise, tandis que l'activité cérébrale normale, accompagnée de taux de décharges neuronales plus bas, est épargnée des effets déresseurs.

Effets pharmacodynamiques

La modélisation des crises d'épilepsie sur les animaux, a montré que l'effet le plus significatif de la phénytoïne est sa capacité à modifier le modèle des crises maximales provoquées par électrochocs. La phase tonique caractéristique peut être totalement abolie, mais la crise clonique résiduelle peut être exagérée et prolongée. L'action permettant de modifier la crise est observée avec de nombreux autres antiépileptiques efficaces contre les crises tonico-cloniques généralisées. À l'inverse, la phénytoïne ne peut inhiber les crises cloniques provoquées par le pentylènetétrazole.

Efficacité et sécurité clinique lors des crises tonico-cloniques généralisée et des crises partielles

On dispose désormais de plusieurs publications traitant de l'efficacité de la phénytoïne par rapport à d'autres antiépileptiques (AE), généralement plus récents, utilisés en monothérapie chez des patients épileptiques. Fondamentalement, pour divers types de troubles épileptiques fréquents et supposés répondre à la phénytoïne, l'efficacité et la tolérance de ce médicament ne semblent pas être sensiblement différentes de celles d'autres AE contemporains, couramment utilisés, et généralement plus onéreux. Le profil de ses effets indésirables, et sa facilité d'utilisation, pourraient être quelque peu différents de ceux d'autres agents affichant une efficacité antiépileptique avérée similaire. Il semble qu'on ait abouti à un consensus, au moins en Europe, en vertu duquel la carbamazépine ou un AE nouvelle génération soit préférable à la phénytoïne dans le cadre du traitement de première intention de l'épilepsie associée à des crises tonico-cloniques généralisés, ou à des crises partielles simples ou complexes.

Population pédiatrique

L'efficacité et les effets secondaires du phénobarbital, de la phénytoïne, et du valproate de sodium, pour contrôler les convulsions tonico-cloniques généralisées ; ont été comparés lors d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, mené sur des enfants âgés de 4 à 12 ans. L'essai a permis de conclure que l'efficacité de ces 3 médicaments est la même en termes de contrôle des crises. Les effets secondaires sont minimes avec le valproate de sodium, suivi par le phénobarbital. Bien que les effets secondaires aient été plus fréquents avec la phénytoïne ; la plupart d'entre eux ont disparu après l'ajustement posologique.

L'efficacité du clobazam en monothérapie a été comparée à celle de la carbamazépine et de la phénytoïne, chez des enfants âgés de 2 à 16 ans présentant des crises d'épilepsie partielles ou uniquement des crises tonico-cloniques généralisées. Le contrôle des crises s'est avéré équivalent pour les trois médicaments, ainsi que les effets secondaires.

Une étude a conclu que le phénobarbital et la phénytoïne sont dotés de la même efficacité incomplète en tant qu'anticonvulsivants chez le nouveau-né. Une autre étude a montré que le phénobarbital est plus efficace que la phénytoïne pour le contrôle des crises cliniques chez le nouveau-né, quelle que soit l'étiologie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La phénytoïne est absorbée lentement, mais quasi totalement, par le tractus gastro-intestinal.

Elle est globalement insoluble dans l'estomac, en raison du pH acide, et essentiellement absorbée dans l'intestin grêle. Le taux d'absorption est variable ; il semble qu'il soit affecté par la présence d'aliments. La phénytoïne affiche une biodisponibilité d'environ 90 %. La fourchette thérapeutique des concentrations en phénytoïne plasmatique totale se situe généralement entre 10 et 20 µg/ml (40 à 80 µmol/l) ; cependant, les crises de certains patients sont contrôlées à des concentrations plus faibles (Voir rubrique 4.2).

Distribution

Après l'absorption, la phénytoïne est distribuée assez régulièrement dans la masse hydrique totale, avec quelques petites concentrations régionales sélectives. Chez l'homme, le volume apparent de distribution du médicament se situe dans une fourchette de 0,5 à 0,8 l/kg. Environ 90 % des quantités de médicament retrouvées dans le plasma sont liés à des protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. La fraction plasmatique non liée du médicament est supérieure chez les nouveau-nés, les femmes enceintes, les personnes âgées, en présence d'une hypoalbuminémie (comme en cas de malnutrition, de pathologie hépatique, néphrotique ou urémique, de sida, et chez les grands brûlés ; Voir rubrique 4.4), et s'accompagne de fortes concentrations en albumine glyquée, comme chez les diabétiques. Certains médicaments acides, tels que les salicylates, l'acide valproïque et diverses substances endogènes (acides gras, bilirubine), peuvent éloigner la phénytoïne de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques. De tels déplacements sont rarement importants du point de vue clinique, mais il convient de garder ce paramètre en tête lorsqu'on utilise les concentrations en phénytoïne sérique totale dans le cadre de l'ajustement posologique.

Biotransformation

La phénytoïne est massivement métabolisée dans le foie, en métabolites inactifs, principalement : 5-(4'-hydroxyphényl)-5-diphénylhydantoïne (p-HPPH) en raison de l'oxydation catalysée par CYP2C9 et CYP2C19. Le taux de métabolisme semble être inhérent au polymorphisme génétique, et pourrait également dépendre de caractéristiques ethniques ; il a été rapporté qu'il augmente pendant la grossesse et les règles, et baisse quand le sujet vieillit.

Aux dosages habituels, l'activité du CYP2C9 représente 90 % de l'hydroxylation de la phénytoïne chez l'homme, formant de préférence l'isomère-(S). L'isomère-(R) du p-HPPH se forme par le biais de l'activité du CYP2C19. La glucorono-conjugaison du p-HPPH est catalysée par des isoformes 1A d'UDP-glucuronosyltransférases.

Il a été montré que, assez tôt au cours d'une administration répétée, on observe un degré d'auto-induction auto-limitée du métabolisme de la phénytoïne, par le biais de la voie p-HPPH, et impliquant plus le CYP2C19 que le CYP2C9.

Élimination

Moins de 5 % de la dose de phénytoïne sont excrétés non métabolisés dans l'urine. Le principal métabolite de la phénytoïne qu'on retrouve dans les urines - le glucuronide conjugué de p-HPPH - représente 60 à 80 % des doses habituelles du médicament. La phénytoïne présente une demi-vie, dose-dépendante, très variable ; cependant, la demi-vie plasmatique moyenne semble être établie à environ 22 heures à l'état d'équilibre (de 7 à 80 heures), la valeur de la clairance étant de 0,02 l/kg/h chez l'adulte, et de 0,06 l/kg/h chez l'enfant de moins de 5 ans.

Linéarité/non-linéarité

L'hydroxylation de la phénytoïne étant saturable à des dosages cliniques, la courbe cinétique de la phénytoïne tient plus de l'équation de Michaelis-Menten que d'une équation linéaire. La constante de Michaelis (Km) de la phénytoïne se situe aux environs de 6 mg/l (24 µmol) ; ce qui est plus faible que la concentration sérique habituellement constatée cliniquement. Cela explique également pourquoi de petites augmentations des doses peuvent entraîner de grandes augmentations des concentrations plasmatiques.

Population pédiatrique

En raison de son métabolisme rapide, il peut arriver qu'un jeune enfant ait besoin d'une dose plus élevée par kg de poids corporel qu'un adulte.

Populations spécifiques : Polymorphisme de CYP450

Les polymorphismes génétiques de CYP2C9 et CYP2C19 jouent un rôle important dans le métabolisme de la phénytoïne. CYP2C9*2 et CYP2C9*3 sont les deux variations alléliques les plus courantes, entraînant une réduction du métabolisme de la phénytoïne.

Dans le cadre de la pratique clinique, il faut conseiller aux patients de contacter leur médecin s'ils subissent des effets indésirables tels que : ataxie, nystagmus, trouble de l'élocution ou sédation, car ils peuvent être un CYP2C9 intermédiaire (un allèle mutant : CYP2C9 *1/*2 ou *1/*3) ou un métaboliseur lent (deux allèles mutants : CYP2C9 *2/*2, *2/*3, *3/*3). En général, il faut administrer une dose de phénytoïne plus faible à ces patients (Voir rubrique 4.2).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il existe de grandes variations des concentrations en phénytoïne sérique, entre les individus, à l'état d'équilibre, aux doses habituelles de médicament (300 ou 400 mg/jour) et une appréciable proportion des valeurs se situe en dehors de la fourchette thérapeutique. La corrélation entre dose et concentration est meilleure si le dosage de la phénytoïne est exprimé par rapport au poids de corps.

Dans le cadre de la pratique clinique, il peut se révéler nécessaire d'ajuster le dosage initial ou d'entretien de la phénytoïne, pour un patient, afin d'obtenir une concentration en phénytoïne sérique à l'état d'équilibre se situant dans la fourchette souhaitée. Étant donné que la cinétique de l'élimination du médicament est de type Michaelis-Menten, les concentrations en phénytoïne sérique à l'état d'équilibre augmenteront de façon disproportionnée à cause de l'importance relative d'une augmentation du dosage de la phénytoïne.

Les concentrations en phénytoïne ajustées permettent une meilleure classification des patients que les mesures de la phénytoïne totale, surtout lorsque les concentrations en albumine sont basses. Pour les concentrations en phénytoïne ajustées, on peut utiliser les concentrations en albumine plasmatique jusqu'à 7 jours avant les mesures de la phénytoïne totale.

Pour contribuer au dosage de la phénytoïne, la mesure de la phénytoïne libre doit être pratiquée, si possible. Si cela n'est pas possible, une concentration en phénytoïne ajustée peut venir compléter une concentration en phénytoïne totale, surtout chez les patients présentant une albumine plasmatique basse.

5.3. Données de sécurité préclinique

La phénytoïne provoque des décès aux stades embryonnaire et fœtal, des retards de croissance, et des anomalies du comportement ; elle est tératogène chez le rat, la souris, et le lapin. Les effets tératogènes les plus courants sont : anomalies cranio-faciales - notamment fente labiale et hydrocéphalie - anomalies rénales, des membres et cardiovasculaires. Chez les rongeurs, les effets tératogènes apparaissent à des doses, et selon des modalités d'exposition, équivalentes à celles de la dose thérapeutique. Des études de la carcinogénicité, menées pendant deux ans sur des souris et des rats, ont montré un accroissement du nombre d'adénomes hépatocellulaires chez les souris, mais pas chez les rats, à des concentrations plasmatiques pertinentes pour l'homme. Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) classe la phénytoïne comme potentiellement carcinogène pour l'homme (Group 2B). Des études de la toxicité génétique ont montré que la phénytoïne n'est pas mutagène chez les bactéries. Lors de certaines études *in vitro* et *in vivo*, la phénytoïne s'est avérée potentiellement clastogène ; mais d'autres études n'ont pas confirmé ces résultats.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de blé, amidon prégélatinisé, trisilicate de magnésium, croscarmellose sodique, talc, et stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 100 comprimés, boîte de 1 000 comprimés pour utilisation en milieu hospitalier.

En plaquettes (alu / PVC) de 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Ceres Pharmaceuticals NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem
Belgique

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

BE : BE508586

LU : 1987060865 □ 0033189 1*100 cpr.ss blist. □ 0033208 1*1000 cpr.ss blist.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11/04/2017

Date de renouvellement de l'autorisation : 30/03/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2025