

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 12/12/2018

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DILANTIN 250 mg/5 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phénytoïne sodique 250,00 mg
Pour un flacon.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1) en neurologie

Traitement de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant, en monothérapie ou en association.
Prévention des crises d'épilepsie de la phase aiguë après intervention neurochirurgicale ou chez des traumatisés crâniens graves quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible.

2) en cardiologie

Troubles du rythme ventriculaire lors d'une intoxication digitalique en cas de besoin : échec ou intolérance aux traitements de référence.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

1) en neurologie :

Traitement de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant, en monothérapie ou en association.

Dose de charge

Chez l'adulte : 18 mg/kg

Chez l'enfant : 10 à 15 mg/kg

Chez le nouveau-né : 8 à 12 mg/kg

Chez la personne âgée : 10 à 15 mg/kg

En cas d'inefficacité cette dose de charge peut être suivie par une ou plusieurs doses de 5 mg/kg, sans dépasser 30 mg/kg/24 heures et sous contrôle des taux plasmatiques.

Vitesse d'administration

1 mg/kg/min, sans dépasser 50 mg/min (chez l'adulte et chez l'enfant), 25 mg/min (chez la personne âgée).

La dose de charge sera administrée en 20-60 minutes.

Traitement d'entretien

Après 6-12 heures et tant que l'administration orale est impossible :

Chez l'adulte : 7 à 10 mg/kg/24 h

Chez le nouveau-né : 3 à 5 mg/kg/24 h

Prévention des crises d'épilepsie de la phase aiguë après intervention neurochirurgicale ou chez des traumatisés crâniens graves quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible.

Chez les patients ne recevant pas déjà de phénytoïne par voie orale :

La posologie est la même que dans l'état de mal constitué (dose de charge, suivie de doses calculées en fonction des concentrations plasmatiques obtenues).

Chez les patients recevant déjà de la phénytoïne par voie orale :

Dose initiale de 9 mg/kg, suivie de doses calculées en fonction des concentrations plasmatiques obtenues.

2) en cardiologie :

200 à 1000 mg en IV lente sans dépasser 50 mg par minute.

Posologie dans les populations particulières

Patients présentant des maladies rénales ou hépatiques : voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Patients âgés : la clairance de la phénytoïne tend à diminuer avec l'âge et il peut être nécessaire d'utiliser des doses plus faibles ou moins fréquentes (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques – Populations particulières – Âge).

Mode d'administration

Voie intraveineuse exclusive.

La phénytoïne par voie parentérale peut être administrée en bolus intraveineux lent ou par perfusion intraveineuse. Une perfusion rapide peut être associée à des effets indésirables cardiovasculaires (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

En raison des risques de toxicité cardiaque et locale associés à la phénytoïne par voie intraveineuse, la phénytoïne par voie orale doit être utilisée dès que possible.

DILANTIN peut-être injecté directement, mais il est préférable de le diluer dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% pour obtenir une concentration voisine de 5 mg/ml. DILANTIN ne doit pas être ajouté à du glucose ou des solutions contenant du glucose en raison du risque de précipitation. En raison du risque de toxicité locale, la solution sera injectée dans une grosse veine périphérique ou centrale avec une aiguille ou un cathéter de gros calibre, de préférence avec une seringue électrique. Une voie veineuse particulière lui sera réservée à cause d'un risque de précipitation si d'autres substances lui étaient ajoutées. Avant l'administration, la perméabilité du cathéter IV doit être testée avec une solution saline stérile. Chaque injection de DILANTIN solution injectable doit être suivie par une injection de solution saline stérile dans la même aiguille ou cathéter afin de limiter l'irritation veineuse locale due au pH de la solution de DILANTIN (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, toxicité locale (incluant le syndrome du gant pourpre)).

Surveillance :

Vérifier le pouls et la tension artérielle, toutes les deux minutes. Une baisse de la tension artérielle, une bradycardie doivent impérativement faire ralentir le débit de l'injection.

Une surveillance continue ou subcontinue de l'électrocardiogramme est fortement conseillée, surtout chez les personnes âgées ou à risque. On cherchera à identifier tout signe de détresse respiratoire. Un dosage des taux sériques de phénytoïne peut être nécessaire lors de la prise en charge d'un état de mal épileptique et de l'établissement du traitement d'entretien.

D'autres mesures incluant l'administration concomitante par voie injectable d'une benzodiazépine ou d'un barbiturique à demi-vie courte peuvent être nécessaires pour contrôler rapidement les crises épileptiques.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE utilisé en cas de :

- Hypersensibilité à la phénytoïne, aux dérivés de l'hydantoïne, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Par voie orale, la phénytoïne affecte l'automatisme ventriculaire. L'usage de phénytoïne est donc contre-indiqué en cas de bradycardie sinusale, de bloc sino-auriculaire, de bloc auriculoventriculaire du deuxième et du troisième degrés et de syndrome de Stokes-Adams.
- En association avec les substances actives suivantes : cobicistat, daclastavir, dasabuvir, delamanid, grazoprevir + elbasvir, isavuconazole, ledipasvir, lurasidone, midostaurine, millepertuis, ombistavir + paritaprevir, rilpivirine, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La voie intramusculaire ne doit pas être utilisée dans le traitement de mal épileptique car le pic plasmatique n'est pas atteint avant environ 24 heures.

Risque de précipitation dans les flacons ou les tubulures si DILANTIN est dilué dans un grand volume de liquide ou dans du sérum glucosé (voir rubrique 4.2).

Respecter la vitesse d'injection (voir rubrique 4.2) : 1 mg/kg/min, sans dépasser 50 mg/min (chez l'adulte et chez l'enfant), 25 mg/min (chez la personne âgée).

Une hypotension survient lorsque l'on administre trop rapidement le produit.

Contrôler le taux plasmatique de phénytoïne dans les heures suivant la dose de charge pour ajuster le traitement d'entretien, surtout lorsqu'une interaction avec un autre médicament est possible.

En raison d'une augmentation de la fraction libre de la phénytoïne chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou chez ceux qui souffrent d'hypoalbuminémie, l'interprétation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne totale doit être faite avec précaution. La concentration de phénytoïne libre peut être élevée chez les patients avec une hyperbilirubinémie. L'évaluation de la concentration de phénytoïne libre peut être plus pertinente dans ces populations de patients.

En cas d'extravasation du produit, risque notable de réactions locales, pouvant aller jusqu'à la nécrose.

La phénytoïne peut précipiter ou aggraver les absences et les crises myocloniques.

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques.

En ce qui concerne la phénytoïne, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis à vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Les traitements par antiépileptiques ne doivent pas être brutalement interrompus à cause du risque d'augmentation de la fréquence des crises, incluant l'état épileptique.

Si une réduction de dose, une interruption ou une substitution par un médicament antiépileptique alternatif s'avèrent nécessaires, cela devra être réalisé progressivement sous contrôle du médecin. Cependant, lorsqu'un arrêt brutal s'impose, il est nécessaire de mettre rapidement en place un traitement alternatif de substitution. Dans le cas de réaction allergique ou d'hypersensibilité motivant cet arrêt, le traitement alternatif doit être un traitement antiépileptique n'appartenant pas à la classe des dérivés de l'hydantoïne.

Femmes en âge de procréer et femmes enceintes :

La phénytoïne ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène, en raison de son potentiel tératogène (voir rubrique 4.6). En cas d'instauration d'un traitement par phénytoïne chez une femme en âge de procréer :

- On s'assurera de l'absence de grossesse si possible, en particulier quand la phénytoïne est administrée pour prévenir les crises d'épilepsie après intervention neurochirurgicale ou chez les traumatisés crâniens graves ;
- La patiente doit être complètement informée des risques associés à l'utilisation de phénytoïne pendant la grossesse ;
- La patiente doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique de la phénytoïne, le traitement par DILANTIN peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (voir rubrique 4.5).

Le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par phénytoïne, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Effets cardiovasculaires

Une hypotension peut survenir.

Des réactions cardiovasculaires sévères, notamment des arythmies incluant une bradycardie, un ralentissement de la conduction auriculaire et ventriculaire et une fibrillation ventriculaire, ainsi que des décès ont été rapportés. Dans certains cas, ces arythmies cardiaques ont induit des asystolies/arrêts cardiaques et provoqué la mort. Les complications cardiaques graves ont été rapportées le plus souvent chez les sujets âgés ou les patients en très mauvais état général. Des effets indésirables cardiaques ont également été rapportés chez des adultes et des enfants sans cardiopathie sous-jacente ou comorbidités et aux doses et débits de perfusion recommandés. Par conséquent, une surveillance cardiaque étroite (y compris une surveillance de la fonction respiratoire) est nécessaire lors de l'administration de doses de charge de phénytoïne par voie IV. Il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion ou d'arrêter l'administration.

La phénytoïne doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une hypotension et/ou une insuffisance cardiaque sévère.

Risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la phénytoïne.

Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel

soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.

Syndrome d'hypersensibilité/réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (SHS/DRESS)

Le syndrome d'hypersensibilité (SHS) ou réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) a été rapporté chez les patients prenant des antiépileptiques, y compris la phénytoïne. Certaines de ces réactions ont provoqué la mort ou engagé le pronostic vital.

Généralement mais pas toujours, le SHS/DRESS inclut une fièvre, une éruption cutanée et/ou une lymphadénopathie en association avec d'autres atteintes d'organes, comme une hépatite, une néphrite, des anomalies hématologiques, une myocardite, une myosite ou une pneumopathie. Les premiers symptômes peuvent ressembler à une infection virale aiguë. D'autres manifestations courantes incluent une arthralgie, un ictère, une hépatomégalie, une leucocytose et une éosinophilie.

Ce syndrome rare, dont le mécanisme mal connu pourrait faire intervenir le polymorphisme génétique attaché au CYP 450, survient en général après plus de 2 semaines d'exposition au médicament. Les publications et l'expérience suggèrent que ce syndrome surviendrait plus fréquemment et serait plus sévère chez les patients noirs, ceux ayant des antécédents familiaux ou ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à un autre médicament antiépileptique ainsi que chez les patients immunodéprimés. La suspicion d'un tel symptôme doit entraîner l'arrêt immédiat du médicament, son remplacement par un médicament n'appartenant pas à la classe des hydantoïnes ainsi qu'une prise en charge adaptée.

Effets cutanés

La phénytoïne peut entraîner des événements indésirables graves cutanés rares et menaçant le pronostic vital, tels que dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET).

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées et être suivis attentivement.

Le risque de survenue d'un SSJ ou d'une NET est le plus élevé pendant les premières semaines de traitement.

La survenue d'un rash, de prurit, a fortiori de bulles, ou la présence d'une fièvre associée impose l'arrêt du traitement. Un avis médical est indispensable pour évaluer la sévérité des lésions et procéder à la mise en place d'un traitement alternatif (cf. mention arrêt brutal). Après une réaction sévère ou si des signes cutanés réapparaissent lors d'une ré-administration à l'issue d'une éruption bénigne, la phénytoïne et les médicaments apparentés seront contre indiqués.

Comme cela a été démontré avec la carbamazépine, des études récentes suggèrent que le risque de survenue de ces réactions sévères serait aussi majoré lors de traitement par la phénytoïne chez les patients porteurs d'un variant héréditaire du gène HLA B, (HLA-B*1502). Cette variation est plus fréquente dans certaines populations chinoises. En conséquence, la vigilance doit être accrue chez les patients susceptibles d'être porteurs de cette variation génétique du fait de leurs origines. Un autre antiépileptique doit leur être proposé.

Toxicité locale (incluant le syndrome du gant pourpre)

Une irritation des tissus mous et une inflammation se sont produites au niveau du site d'injection avec ou sans extravasation du produit. Des œdèmes, des décolorations et des douleurs distales au site d'injection (décrits comme le « syndrome du gant pourpre ») ont aussi été rapportés à la suite d'une injection périphérique intraveineuse de phénytoïne. L'irritation des tissus mous peut varier d'une légère sensibilité à une nécrose étendue et à une épidermolyse. Le syndrome peut ne se développer que plusieurs jours après l'injection. Bien que la résolution des symptômes puisse être spontanée, des cas de nécrose de la peau et d'ischémie des membres ont été rapportés et ont requis certaines interventions comme une fasciotomie, une greffe de peau et dans de rares cas, une amputation.

Une administration incorrecte telle qu'une injection sous-cutanée ou péri-vasculaire doit être évitée.

L'administration intramusculaire de phénytoïne peut causer une douleur, une nécrose et la formation d'un abcès au niveau du site d'injection (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Systeme nerveux central

Des concentrations élevées prolongées de phénytoïne au-delà des doses thérapeutiques peuvent entraîner, des états confusionnels tels que « délires », « psychoses » ou « encéphalopathies ou rarement, des perturbations irréversibles des fonctions cérébelleuses et/ou une atrophie cérébelleuse.

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

Ces interactions concernent pour la plupart la prise orale prolongée de phénytoïne et non son administration parentérale en urgence. Toutefois, de telles interactions peuvent modifier la concentration du médicament dans l'organisme dès l'administration d'une dose de charge et surtout pendant la phase suivante d'ajustement de la posologie. Une détermination des concentrations sériques est alors particulièrement utile. Si ces interactions se situent au stade de la transformation des médicaments par le foie, il conviendra de se méfier des molécules qui, comme la phénytoïne, sont des substrats du CYP2C.

Associations contre-indiquées

+ Cobicistat

Risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

+ Daclatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Dasabuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par l'inducteur

+ Delamanid

Diminution des concentrations plasmatiques de delamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Grazoprevir + Elbasvir

Risque de diminution des concentrations de grazoprevir et d'elbasvir par l'inducteur, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Isavuconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Ledipasvir

Diminution importante des concentrations plasmatiques du ledipasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique.

+ Lurasidone

Diminution des concentrations plasmatiques de la lurasidone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Midostaurine

Diminution des concentrations de midostaurine par l'inducteur enzymatique.

+ Millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

+ Ombitasvir + Paritaprevir

Diminution des concentrations plasmatiques de la bithérapie par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Rilpivirine

Diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Sofosbuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par l'inducteur.

+ Velpatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de velpatasvir par l'inducteur, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Voxilaprevir

Diminution des concentrations plasmatiques du voxilaprevir par l'inducteur avec risque de perte d'efficacité.

Associations déconseillées**+ Abiratérone**

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratérone, avec risque de moindre efficacité.

+ Amiodarone

Majoration du risque de troubles du rythme ventriculaire par potentialisation des effets antiarythmiques, ainsi que des effets indésirables neurologiques, par diminution du métabolisme hépatique de la phénytoïne par l'amiodarone.

+ Apixaban

Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ Aprémilast

Diminution des concentrations plasmatiques d'aprémilast par diminution de son métabolisme par l'inducteur.

+ Aprépitant

Risque de diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

+ Bédaquiline

Diminution des concentrations plasmatiques de bédaquiline par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

+ Bocéprévir

Risque de diminution très importante des concentrations plasmatiques de bocéprévir.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Bosentan

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.

+ Cimétidine ≥ 800 mg/j

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec possibilité d'apparition des signes habituels de surdosage.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

+ Cyclophosphamide

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du cyclophosphamide par le millepertuis, et donc de sa toxicité.

+ Cyprotérone (dans son utilisation comme contraceptif hormonal)

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone.

Utiliser de préférence une autre méthode de contraception en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Cytotoxiques

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.

+ Dabigatran

Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ Disulfirame

Augmentation importante et rapide des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes toxiques (inhibition de son métabolisme).

Si elle ne peut être évitée, contrôle clinique et contrôle des concentrations plasmatiques pendant le traitement par disulfirame et après son arrêt.

+ Docetaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

+ Dolutégravir (en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase)

Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

+ Dronédarone

Diminution importante des concentrations de dronédarone par augmentation de son métabolisme sans modification notable du métabolite actif.

+ Estroprogestatifs contraceptifs

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur.

Utiliser une méthode additionnelle de type mécanique (préservatif) pendant la durée de l'association, et un cycle suivant l'arrêt de l'inducteur.

+ Etoposide

Diminution des concentrations plasmatiques d'étoposide par l'inducteur.

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'étoposide pendant l'association, et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

+ Fentanyl

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant.

Préférer un autre morphinique.

+ Idelalisib

Diminution des concentrations plasmatiques d'idelalisib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique.

+ Inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Diminution des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la 5- alpha réductase par l'inducteur enzymatique. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Inhibiteur des tyrosines kinases métabolisés

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

+ Irinotecan

Diminution probable des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, avec risque d'échec du traitement cytotoxique.

+ Itraconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Ivacaftor

Diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte d'efficacité.

+ Macitentan

Diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

+ Miansérine

Risque d'inefficacité de la miansérine.

+ Naloxegol

Diminution des concentrations de naloxegol par l'inducteur.

+ Nimodipine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolite hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Olaparib

Diminution, éventuellement très importante selon l'inducteur, des concentrations plasmatiques de l'olaparib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Oxycodone

Diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

Adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone.

+ Paclitaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

+ Praziquantel

Diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Progestatifs contraceptifs

Diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Quétiapine

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur, avec risque d'inefficacité.

+ Ranolazine

Risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.

+ Régorafénib

Diminution des concentrations plasmatiques de régorafénib par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

+ Rivaroxaban

Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ Sertraline

Risque d'inefficacité du traitement de l'antidépresseur.

+ Siméprévir

Diminution des concentrations plasmatiques de simeprévir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Sulfafurazole

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques (inhibition de son métabolisme).

Utiliser de préférence une autre classe d'anti-infectieux ; sinon, surveillance clinique étroite, dosage des concentrations de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le sulfamide anti-infectieux et après son arrêt.

+ Sulfaméthizole

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques (inhibition de son métabolisme).

Utiliser de préférence une autre classe d'anti-infectieux ; sinon, surveillance clinique étroite, dosage des concentrations de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le sulfamide anti-infectieux et après son arrêt.

+ Sulfaméthoxazole

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne jusqu'à des valeurs toxiques (inhibition de son métabolisme).

Utiliser de préférence une autre classe d'anti-infectieux ; sinon, surveillance clinique étroite, dosage des concentrations de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le sulfamide anti-infectieux et après son arrêt.

+ Télithromycine

Diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Ténofovir Alafénamide

Diminution des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide par diminution de son absorption par l'inducteur.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

+ Ticagrelor

Diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrelor par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

+ Ulipristal

Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

+ Vémurafénib

Risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

+ Vinca-Alcaloïdes Cytotoxiques

Diminution des concentrations plasmatiques du vinca-alcaloïde par l'inducteur, avec possible retentissement sur l'efficacité.

+ Vismodégib

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de vismodegib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Voriconazole

Diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole, avec risque de perte de l'efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne d'une part, et augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne par diminution de son métabolisme hépatique par le voriconazole, d'autre part.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle des posologies pendant l'association et après l'arrêt du voriconazole.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acide valproïque et, par extrapolation, valpromide

Augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

+ Afatinib

Diminution des concentrations plasmatiques de l'afatinib par augmentation de son métabolisme par ces substances.

Surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après leur arrêt.

+ Albendazole

Diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité.

Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

+ Androgène

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'androgène et par conséquent de son efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et biologique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

+ Antagonistes de canaux calciques

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.

+ Antiarythmiques classe IA

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques, si besoin adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Antivitamines K

Diminution (ou rarement augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.

+ Aripiprazole

Diminution des concentrations plasmatiques de l'aripiprazole.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'aripiprazole pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

+ Bazédoxifène

Diminution des concentrations plasmatiques de bazédoxifène par l'inducteur.

Surveillance d'éventuels signes évocateurs d'une perte d'efficacité (saignements).

+ Ciprofloxacine

Variation, éventuellement importante, des concentrations de phénytoïne en cas de traitement par la ciprofloxacine.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant pendant le traitement par ciprofloxacine et après son arrêt.

+ Clopidogrel

Augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne avec signes de surdosage (inhibition du métabolisme de la phénytoïne).

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Clozapine

Diminution des concentrations plasmatiques de clozapine avec risque de perte d'efficacité.

Surveillance clinique et adaptation posologique de la clozapine pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.

+ Cyprotérone (dans ses indications comme anti-androgène)

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la cyprotérone pendant l'association et après son arrêt.

+ Déférasirox

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox.

Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par l'inducteur enzymatique. Si besoin adaptation de la posologie de déférasirox.

+ Diazépam

Variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter avec signes de surdosage mais peuvent aussi diminuer ou rester stables.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Disopyramide

Risque de diminution des concentrations du disopyramide par l'inducteur.

Surveillance clinique et éventuellement adaptation de la posologie du disopyramide pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

+ Dolutégravir (en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase)

Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

Adaptation de la posologie de dolutégravir à 50 mg 2 fois par jour pendant l'association et une semaine après son arrêt.

+ Doxycycline

Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.

+ Estrogènes non contraceptifs

Diminution de l'efficacité de l'estrogène.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.

+ Felbamate

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme par le felbamate.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne et si besoin, adaptation de sa posologie pendant le traitement par le felbamate.

+ Fluconazole

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques.

Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne.

Surveillance clinique et biologique étroite.

+ Fluoxétine

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme de la phénytoïne.

Surveillance clinique et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne. Si besoin, adaptation posologique pendant le traitement par la fluoxétine et après son arrêt.

+ Fluvoxamine

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne.

Surveillance clinique et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne. Si besoin, adaptation posologique de la phénytoïne pendant le traitement par la fluvoxamine et après son arrêt.

+ Folates

Diminution des concentrations plasmatiques de phénytoïne par augmentation de son métabolisme dont les folates représentent un des cofacteurs.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne. Adaptation éventuelle de la posologie de la phénytoïne pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

+ Furosémide

Diminution de l'effet diurétique pouvant atteindre 50 %.

Utiliser éventuellement des doses plus élevées de furosémide.

+ Glucocorticoïdes sauf hydrocortisone

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Hormones thyroïdiennes

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Hydrocortisone

Risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.

+ Immunosuppresseurs

Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.

+ Inhibiteurs de protéases boostés (par ritonavir)

Risque de baisse de l'efficacité de l'inhibiteur de protéases par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ Isoniazide

Surdosage en phénytoïne (diminution de son métabolisme).

Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne. Adaptation si besoin de sa posologie pendant le traitement par l'isoniazide et après son arrêt.

+ Ivabradine

Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.

+ Lévonorgestrel

Avec le lévonorgestrel utilisé dans l'indication contraception d'urgence, diminution importante des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel, avec risque d'inefficacité. En cas de prise d'un médicament inducteur dans les 4 dernières semaines, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (DIU au cuivre) devrait s'envisager.

Si ce n'est pas possible, le doublement de la dose de lévonorgestrel est une autre option.

+ Maraviroc

En l'absence de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, diminution des concentrations de maraviroc par l'inducteur.

La dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour dans cette situation.

+ Méthadone

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).

+ Métronidazole

Diminution des concentrations plasmatiques de métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Métyrapone

Risque de faux négatif du test à la métyrapone, dû à une diminution de ses concentrations plasmatiques, par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.

Doubler la posologie de la métyrapone.

+ Méxilétiline

Diminution de l'activité antiarythmique, des concentrations plasmatiques et de la demi-vie de la méxilétiline (augmentation de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de la méxilétiline ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la méxilétiline pendant le traitement par la phénytoïne, et après son arrêt.

+ Miconazole

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques par inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne.

Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par miconazole, et après son arrêt.

+ Minéralocorticoïdes

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Montélukast

Risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Nintedanib

Diminution des concentrations plasmatiques du nintedanib par diminution de son absorption par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Surveillance clinique pendant l'association.

+ Posaconazole

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du posaconazole.

Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques du posaconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.

+ Progestatifs non contraceptifs, associés ou non à un estrogène

Diminution de l'efficacité du progestatif.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.

+ Propafénone

Diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation posologique de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.

+ Quinine

Risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique par le sitiripentol.

Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, de l'anticonvulsivant associé au stiripentol et adaptation éventuelle de sa posologie.

+ Sucralfate

Diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne.

Prendre le sucralfate à distance de la phénytoïne (plus de 2 heures, si possible).

+ Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline)

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Tiagabine

Diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Une augmentation de la posologie de tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à un anticonvulsivant inducteur enzymatique.

+ Ticlopidine

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne avec signes de surdosage (inhibition du métabolisme de la phénytoïne).

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Vitamine D

Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence d'inducteur.

Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Carbamazépine

Réduction réciproque des concentrations plasmatiques (augmentation du métabolisme sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale).

Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ Midazolam

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du midazolam par l'anticonvulsivant.

+ Pérampanel

Diminution importante (jusqu'aux deux-tiers) des concentrations de pérampanel.

+ Phénobarbital, (et par extrapolation primidone)

1. En cas de traitement antérieur par le phénobarbital ou la primidone et adjonction de phénytoïne, augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital pouvant entraîner des signes toxiques (inhibition du métabolisme par compétition).

2. En cas de traitement antérieur par la phénytoïne et adjonction de phénobarbital ou de primidone, variations imprévisibles :

a) les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont le plus souvent diminuées (augmentation du métabolisme) sans que cette diminution affecte défavorablement l'activité anticonvulsivante. A l'arrêt du phénobarbital ou de la primidone, possibilité d'effets toxiques de la phénytoïne ;

b) il peut arriver que les concentrations de phénytoïne soient augmentées (inhibition du métabolisme par compétition).

+ Procarbazine

Augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine par l'inducteur.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/ Contraception :

- La phénytoïne ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène. En cas d'instauration d'un traitement chez une femme en âge de procréer, on s'assurera si possible de l'absence de grossesse, en particulier quand la phénytoïne est administrée pour prévenir les crises d'épilepsie après intervention neurochirurgicale ou chez les traumatisés crâniens graves. La patiente devra être informée du risque associé à l'exposition à la phénytoïne au cours de la grossesse.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique de la phénytoïne, le traitement par DILANTIN peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (voir rubrique 4.5).

- Si une grossesse est envisagée, l'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général :

Un avis médical spécialisé doit être donné aux femmes en âge de procréer, avec une réévaluation régulière du traitement par un médecin spécialiste. Celles-ci doivent être informées, avant le début du traitement, de la nécessité d'anticiper un projet de grossesse. Lorsqu'une femme envisage une grossesse, la nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée et un suivi adapté mis en place.

Une monothérapie doit être privilégiée chaque fois que possible. En effet, une polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie ; ce risque varie en fonction des antiépileptiques co-administrés.

Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner une aggravation de la maladie préjudiciable à la mère et au fœtus.

Risque lié à la phénytoïne :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la phénytoïne, incluant des malformations de type cranio-faciale.

Dans l'espèce humaine, la phénytoïne entraîne un risque de malformations environ 2-3 fois supérieur à celui de la population générale (qui est de 2-3%). Un syndrome particulier est évoqué pour la prise d'hydantoïnes au premier trimestre. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies craniofaciales (dont fentes labiales et/ou palatine, dysmorphies faciales), hypoplasie des phalanges distales et des ongles, retard de la croissance intra-utérin (dont microcéphalie) et des malformations cardiovasculaires. Par ailleurs, des cas d'hypospadias ont également été rapportés.

Quelques cas d'affections malignes notamment des neuroblastomes ont été signalés chez des enfants dont la mère a reçu de la phénytoïne pendant la grossesse. Cependant le rôle respectif du traitement et des facteurs confondants n'est pas déterminé dans ces cas.

Les études relatives au risque neuro-développemental chez les enfants exposés in utero à la phénytoïne sont contradictoires mais celles-ci ainsi que les cas de troubles neuro-développementaux rapportés chez les enfants exposés in utero à la phénytoïne ne permettent pas d'exclure un risque.

Chez l'humain, la phénytoïne traverse le placenta et les concentrations maternelles et néonatales sont similaires.

Compte tenu de ces données, la phénytoïne ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

Chez les femmes en âge de procréer :

mandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes ;

- En cas d'instauration d'un traitement par phénytoïne :
 - On s'assurera si possible que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte, en particulier quand la phénytoïne est administrée pour prévenir les crises d'épilepsie après intervention neurochirurgicale ou chez les traumatisés crâniens graves ;
 - Les patientes doivent être informées des risques de l'utilisation de phénytoïne pendant la grossesse et de la nécessité d'anticiper un projet de grossesse ;
 - Les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique de la phénytoïne, le traitement par DILANTIN peut conduire à un échec des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (voir rubrique 4.5).

Si une femme envisage une grossesse et chez la femme enceinte :

- Une visite préconceptionnelle est recommandée
- L'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène
- La patiente doit être pleinement informée des risques
- Si après réévaluation, le traitement par phénytoïne devait absolument être maintenu pendant la grossesse :
 - Il conviendrait d'utiliser la dose minimale efficace. Un contrôle régulier des concentrations plasmatiques est recommandé pour ajuster la posologie.

- Une surveillance prénatale spécialisée orientée sur les malformations décrites ci-dessus doit être instaurée (voir rubrique 4.6 « *Risques liés à la phénytoïne* »).

Avant l'accouchement/ Chez le nouveau-né : les antiépileptiques inducteurs enzymatiques, dont la phénytoïne :

- ont pu provoquer un syndrome hémorragique, chez le nouveau-né de mère traitée, pouvant survenir lors de l'accouchement ou dans les premiers jours de vie. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère le mois précédent l'accouchement et un apport adapté par voie parentérale (IM ou IV lente) à la naissance, chez le nouveau-né semblent efficaces. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.
- pourraient entraîner des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, qu'une supplémentation en vitamine D au cours du 3e trimestre semble pouvoir prévenir.

Suivi post natal / Chez l'enfant : en cas d'exposition pendant la grossesse, un suivi rapproché du développement neurocomportemental de l'enfant est à instaurer afin de permettre une prise en charge adaptée le plus tôt possible en cas de nécessité.

Les crises d'épilepsie peuvent s'aggraver pendant la grossesse en raison de modifications de la pharmacocinétique de la phénytoïne. Il est recommandé de contrôler périodiquement les concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les femmes enceintes afin de pouvoir ajuster la posologie (voir rubrique 4.2, paragraphe « Surveillance du traitement »). A noter qu'il convient généralement de revenir à la posologie initiale après l'accouchement.

Allaitement

Après administration orale, la phénytoïne est excrétée à de faibles concentrations dans le lait humain. L'allaitement est donc déconseillé aux femmes traitées par phénytoïne.

Fertilité

Dans les études animales, la phénytoïne n'a eu aucun effet direct sur la fertilité.

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

DILANTIN a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les signes de toxicité liés à l'utilisation intraveineuse de ce produit se traduisent essentiellement par un collapsus cardiovasculaire et/ou une dépression du système nerveux central.

Affections du système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques.

Fréquence indéterminée : Syndrome d'hypersensibilité/réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (SHS/DRESS) (voir rubrique 4.4), lupus érythémateux systémique, péri-arthrite noueuse, anomalies des immunoglobulines.

L'existence de rares cas de réactions croisées entre la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital doit rendre prudent le remplacement de la phénytoïne par l'une ou l'autre de ces molécules.

Affections cardio-vasculaires

Des cas de fibrillation ventriculaire et de dépression de la conduction ventriculaire et auriculaire ont été rapportés. Ces complications sévères sont plus fréquemment rencontrées chez le patient âgé ou gravement malade.

Des cas d'asystolies / arrêts cardiaques, de bradychardie, et d'hypotension ont été rapportés (Voir rubrique 4.4)

Affections du système nerveux

Le plus souvent : nystagmus, ataxie, paroles mal articulées, coordination ralentie, confusion mentale et aussi insomnie, vertiges, maux de tête.

Rarement : dyskinésie incluant chorée, dystonie, tremblements similaires à ceux induits par les phénothiazines et autres neuroleptiques.

Exceptionnellement : neuropathie périphérique à prédominance sensitive en cas de traitement prolongé.

Des cas d'atrophie cérébelleuse ont été rapportés et semblent plus fréquents en cas d'exposition prolongée et/ou à des concentrations élevées.

Affections gastro-intestinales

Nausées, vomissements et constipation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Le plus souvent : éruption fébrile.

Rarement : manifestations plus sévères d'évolution fatale incluant, lupus érythémateux, dermatite bulleuse exfoliatrice ou purpura, syndrome de Stevens-Johnson, nécrose toxique de l'épiderme.

Hypertrophie gingivale, épaissement des lèvres, hypertrichose et maladie de La Peyronie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ont été rapportés chez des patients traités à long terme par la phénytoïne. Le mécanisme par lequel la phénytoïne affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombocytopénie, leucopénie, granulocytopénie, agranulocytose et pancytopénie avec ou sans aplasie médullaire parfois d'évolution fatale.

Exceptionnellement : anémie macrocytaire et mégaloblastique.

De rares cas de lymphadénopathies ont été rapportés à type d'hyperplasie lymphoïde, pseudolymphome et lymphome malin.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Au niveau du site d'injection, des irritations locales, des inflammations, des sensibilités, des nécroses cutanées et des épidermolyses ont été rapportées avec ou sans extravasation du produit.

Des œdèmes, des décolorations et des douleurs distales au site d'injection (décrits comme le « syndrome du gant pourpre ») ont aussi été rapportés (Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi – Toxicité locale (incluant le syndrome du gant pourpre)).

Investigations

Anomalies de l'examen de la fonction thyroïdienne.

Autres

Dysgueusie, hépatite, atteinte hépatique et ont aussi été décrites.

Affections congénitales, familiales et génétique

Malformation congénitales, autres anomalies du développement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Population pédiatrique

De façon générale, le profil des effets indésirables de la phénytoïne est similaire entre les enfants et les adultes. L'hyperplasie gingivale survient plus fréquemment chez les patients pédiatriques et chez les patients ayant une mauvaise hygiène buccale.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :

www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Troubles digestifs, nystagmus, ataxie, dysarthrie, coma, hypotension et mort par défaillance respiratoire et apnée. Le nystagmus apparaît généralement pour des taux plasmatiques de 20 µg/ml ; l'ataxie pour des taux plasmatiques de 30 µg/ml et la défaillance respiratoire vers 40 µg/ml. Une détermination des taux sériques est particulièrement utile lorsque l'on suspecte l'existence d'interactions médicamenteuses.

Des cas de dysfonction cérébelleuse et d'atrophie cérébelleuse irréversibles ont été rapportés.

Traitement

L'évacuation du toxique par hémodialyse peut être envisagée. Le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIEPILEPTIQUES, code ATC : N03AB02.

La phénytoïne est un anticonvulsivant.

La phénytoïne diminue l'automatisme sans altérer la vitesse de conduction. Elle raccourcit les périodes réfractaires.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La demi-vie plasmatique de la phénytoïne après injection intraveineuse se situe entre 10 et 15 heures. Une bonne efficacité thérapeutique sans effet toxique est obtenue pour des concentrations plasmatiques de 10 à 20 µg/ml.

Le produit est transformé au niveau du foie. Le métabolisme étant saturable, un accroissement modéré de la posologie peut entraîner une augmentation importante des concentrations circulantes par réduction de la vitesse d'élimination. Les métabolites sont sécrétés par la bile, sont réabsorbés et éliminés par voie urinaire sous forme de métabolites principalement le 5-(p-hydroxyphenyl) 5-phényl hydantoïne.

Populations particulières

Patients présentant des maladies rénales ou hépatiques : voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Patients âgés : La clairance de la phénytoïne tend à diminuer avec l'âge (elle est réduite de 20% chez les patients de plus de 70 ans, comparativement aux patients âgés de 20 à 30 ans). Les besoins posologiques en phénytoïne sont très variables et doivent être individualisés (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration - Patients âgés).

5.3. Données de sécurité préclinique

La DL 50 par voie IV chez la souris est de 90 mg/kg. Par voie orale la DL 50 chez la souris se situe vers 490 mg/kg.

Carcinogénèse :

Dans une étude de carcinogénèse transplacentaire menée chez des rongeurs adultes, la phénytoïne a été administrée à la dose de 30 à 600 ppm à des souris et 240 à 2400 ppm à des rats. Les tumeurs hépatocellulaires étaient plus fréquentes aux doses les plus hautes chez les souris et chez les rats. Dans des études complémentaires, des souris ont reçu des doses de phénytoïne de 10 mg/kg, 25 mg/kg ou 45 mg/kg et des rats ont reçu des doses de phénytoïne de 25 mg/kg, 50 mg/kg ou 100 mg/kg dans leur alimentation pendant 2 ans. Une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée chez les souris ayant reçu 45 mg/kg de phénytoïne. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez les rats.

La signification clinique de ces résultats tumoraux chez les rongeurs n'est pas connue. Les études de génotoxicité ont montré que la phénytoïne n'avait pas d'effet mutagène sur des bactéries ou sur des cellules de mammifères *in vitro*. Elle est clastogène *in vitro*, mais pas *in vivo*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Propylène glycol, alcool, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Du fait du risque de précipitation, DILANTIN ne peut être dilué que dans une solution de chlorure de sodium à 0,9%. DILANTIN ne doit pas être ajouté à du glucose ou des solutions contenant du glucose en raison du risque de précipitation.

Un autre site d'injection sera utilisé pour administrer tout autre produit nécessaire pour le traitement.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après ouverture, après dilution : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre 15°C et 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml en flacon (verre) ; boîte de 10.

5 ml en flacon (verre) ; boîte de 25.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

S'assurer que la solution est limpide. Si la solution a été conservée au réfrigérateur, le dépôt qui s'est formé disparaît après retour à la température normale.

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

KEOCYT

106 AVENUE MARX DORMOY
IMMEUBLE CAP SUD
92120 MONTROUGE

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

- 560 553-5 ou 34009 560 553 5 7 : 5 ml en flacon (verre) ; boîte de 10.
- 560 554-1 ou 34009 560 554 1 8 : 5 ml en flacon (verre) ; boîte de 25.

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

Date de première autorisation : 09 juillet 1997

Date de dernier renouvellement : 09 juillet 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R 5121-96 du code de la santé publique