

**PRODILANTIN<sup>®</sup>**

MENTIONS LÉGALES DU PRODUIT

## DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**PRODILANTIN 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion / solution injectable**

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La fosphénytoïne sodique injectable est une pro-drogue destinée à être administrée par voie parentérale ; son métabolite actif est la phénytoïne.

1,5 mg de fosphénytoïne sodique équivalent à 1 mg de phénytoïne sodique, que l'on désigne comme 1 mg d'équivalents de phénytoïne sodique (EP).

La quantité et la concentration de fosphénytoïne sont toujours exprimées en mg d'EP.

Fosphénytoïne sodique 75 mg, quantité correspondant à phénytoïne sodique 50 mg, pour 1 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

PRODILANTIN est disponible en flacons de 10 ml et 2 ml.

Chaque flacon de 10 ml contient 500 mg d'EP.

Chaque flacon de 2 ml contient 100 mg d'EP.

## FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable tamponnée avec du trométamol ajustée au pH 8,6 à 9 avec de l'acide chlorhydrique.

Solution stérile, limpide, incolore à jaune pâle.

## DONNÉES CLINIQUES

### INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

PRODILANTIN est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 5 ans et plus :

- pour le contrôle de l'état de mal épileptique de type tonico-clonique (grand mal) (voir rubrique « Posologie et Mode d'administration »).
- pour la prévention et le traitement des crises convulsives survenant après une intervention neurochirurgicale et/ou un traumatisme crânien.
- comme substitution à la phénytoïne orale lorsque l'administration orale est impossible et/ou contre-indiquée.

### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

**REMARQUE IMPORTANTE :** dans l'ensemble des mentions légales de PRODILANTIN, la quantité et la concentration de fosphénytoïne sont toujours exprimées en équivalents de phénytoïne sodique (EP) pour ne pas devoir procéder à des ajustements sur la base de la masse moléculaire lors de la conversion entre les doses de fosphénytoïne et de phénytoïne sodique. PRODILANTIN devra toujours être prescrit et dispensé en équivalents de phénytoïne sodique (EP). À noter toutefois que la fosphénytoïne présente des différences d'administration importantes avec la phénytoïne sodique parentérale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

#### Équivalents de phénytoïne sodique (EP) :

1,5 mg de fosphénytoïne sodique équivalent à 1 mg de phénytoïne sodique que l'on désigne comme 1 mg d'équivalents de phénytoïne sodique (EP) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Chaque flacon de 10 ml de PRODILANTIN contient 500 mg d'EP.

Chaque flacon de 2 ml de PRODILANTIN contient 100 mg d'EP.

## Administration

PRODILANTIN peut être administré en perfusion intraveineuse (IV) ou en injection intramusculaire (IM).

La voie IM doit être envisagée chez les patients adultes lorsqu'il n'y a pas un besoin urgent de contrôler les crises.

Si le principal objectif est d'administrer une dose de charge rapide de phénytoïne, une administration IV de PRODILANTIN doit être privilégiée car les concentrations plasmatiques thérapeutiques de phénytoïne sont plus rapidement atteintes après une administration IV qu'après une administration IM.

PRODILANTIN ne doit pas être administré par voie IM dans les situations d'urgence telles que l'état de mal épileptique.

L'injection intramusculaire (IM) n'est pas recommandée chez les enfants.

Ne pas utiliser le produit s'il contient des particules en suspension ou présente une coloration anormale.

PRODILANTIN est destiné à une administration parentérale à court terme, et n'a pas été étudié sur des périodes s'étendant sur plus de 5 jours.

### Perfusion intraveineuse (IV)

Pour une perfusion IV, diluer la fosphénytoïne dans une solution de glucose à 5% ou de chlorure de sodium à 0,9%. La concentration doit être comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml.

Compte tenu du risque d'hypotension, le débit recommandé pour la perfusion IV dans les situations cliniques courantes est de 50 à 100 mg d'EP/min. Même en cas d'urgence, **il ne faut pas dépasser 150 mg d'EP/min**. Il est recommandé d'utiliser un système contrôlant le débit de la perfusion.

Se reporter aux tableaux 1 à 10 pour trouver des exemples de calcul des doses, de la dilution et du temps de perfusion.

Une surveillance continue de l'électrocardiogramme, de la pression artérielle et des fonctions respiratoires doit impérativement être mise en œuvre pendant toute la durée de la perfusion. Il faut également surveiller étroitement le patient pendant la période où les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont maximales, c'est-à-dire environ 30 minutes après la fin de la perfusion de fosphénytoïne.

Le matériel nécessaire pour une réanimation cardiaque doit être disponible (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### SE RÉFÉRER AUX TABLEAUX DE 1 À 10 POUR DES EXEMPLES DE CALCUL DES DOSES, DE LA DILUTION ET DU TEMPS DE PERFUSSION.

Population	Indications		Tableau de dosage
Adulte	Mal épileptique	Dose de charge	Tableau 1
	Mal épileptique	Dose d'entretien	Tableau 2
	Traitement ou prophylaxie des crises	Dose de charge	Tableau 3
	Traitement ou prophylaxie des crises	Dose d'entretien	Tableau 4
	Substitution temporaire de la phénytoïne orale		Tableau 5
Enfant (âgé de 5 ans et plus)	Mal épileptique	Dose de charge	Tableau 6
	Mal épileptique	Dose d'entretien	Tableau 7
	Traitement ou prophylaxie des crises	Dose de charge	Tableau 8
	Traitement ou prophylaxie des crises	Dose d'entretien	Tableau 9
	Substitution temporaire de la phénytoïne orale		Tableau 10

## Posologie

### A. POSOLOGIE CHEZ L'ADULTE

(Pour la réduction de la posologie chez le sujet âgé ou les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, voir les recommandations à la fin de cette rubrique.)

#### A.1. État de mal épileptique

L'administration intramusculaire (IM) de fosphénytoïne n'est pas recommandée pour traiter l'état de mal épileptique.

##### A.1.a. Dose de charge

Pour maîtriser rapidement les crises en cas d'état de mal épileptique, administrer du diazépam ou du lorazépam par voie IV avant d'administrer de la fosphénytoïne.

La dose de charge de fosphénytoïne est de 15 mg d'EP/kg sous forme d'une dose unique administrée en perfusion IV.

Débit de perfusion IV recommandé (en dose de charge chez l'adulte) : 100 à 150 mg d'EP/min (ne pas dépasser 150 mg d'EP/min même en situation d'urgence). Voir le tableau 1 pour les temps de perfusion.

Si l'administration de fosphénytoïne ne permet pas d'arrêter les crises, il faut envisager d'utiliser d'autres antiépileptiques.

Tableau 1 : Dose de charge à administrer dans l'état de mal épileptique chez l'adulte

TABLEAU 1 DOSE DE CHARGE : ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE (ADULTES)					
Exemples de doses de charge IV de 15 mg d'EP/kg et recommandations en matière de dilution (à 25 mg d'EP/ml) et de temps de perfusion IV (à un débit maximal de 150 mg d'EP/min), en fonction du poids corporel.					
Poids (kg)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9%) pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Temps minimal de perfusion (minutes) pour un débit maximal de perfusion de 150 mg d'EP/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever		
100	1500	3	30	30	10
95	1425	3	28,5	28,5	9,5
90	1350	3	27	27	9
85	1275	3	25,5	25,5	8,5
80	1200	3	24	24	8
75	1125	3	22,5	22,5	7,5
70	1050	3	21	21	7
65	975	2	19,5	19,5	6,5
60	900	2	18	18	6
55	825	2	16,5	16,5	5,5
50	750	2	15	15	5
45	675	2	13,5	13,5	4,5
† EP – équivalents de phénytoïne sodique					
Remarque : la dose, le volume d'administration, le nombre de flacons de PRODILANTIN, le volume de diluant et le temps minimal de perfusion appropriés doivent toujours être calculés en fonction du poids corporel exact du patient quand celui-ci n'est pas inclus dans les exemples mentionnés.					

##### A.1.b. Dose d'entretien

Les doses d'entretien initiales recommandées de fosphénytoïne de 4 à 5 mg d'EP/kg/24h peuvent être administrées en dose unique ou en deux doses séparées, en perfusion IV ou en injection IM. La dose quotidienne cumulée initiale ne doit pas dépasser 4 à 5 mg d'EP/kg/jour. Après administration d'une dose de charge, les doses d'entretien doivent être généralement débutées lors de l'intervalle d'administration identifié suivant. Par exemple, si la fréquence d'administration à atteindre est de toutes les 12 heures, alors la première dose d'entretien

de PRODILANTIN devra être administrée 12 heures après la dose de charge. Il faut ajuster les doses d'entretien en fonction de la réponse du patient et des concentrations plasmatiques résiduelles de phénytoïne (voir « Surveillance du traitement »).

Débit de perfusion IV recommandé (en traitement d'entretien chez l'adulte) : 50 à 100 mg d'EP/minute (ne pas dépasser 100 mg d'EP/minute). Voir le tableau 2 pour les temps de perfusion.

Dès que possible, il faut assurer le relais par un traitement d'entretien par la phénytoïne orale.

Tableau 2 : Dose d'entretien à administrer dans l'état de mal épileptique chez l'adulte

TABLEAU 2 DOSE D'ENTRETIEN : ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE (ADULTES)						
Exemples de doses maximales d'entretien IV de 5 mg d'EP/kg et recommandations en matière de dilution* (à 25 mg d'EP/ml ou à 1,5 mg d'EP/ml) et de temps de perfusion IV (à un débit maximal de 100 mg d'EP/min), en fonction du poids corporel.						
Poids (kg)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant* (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9%)		Temps minimal de perfusion (minutes) pour un débit maximal de perfusion de 100 mg d'EP/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever	Pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Pour une concentration finale de 1,5 mg d'EP/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5
† EP – équivalents de phénytoïne sodique						
* Pour une perfusion IV, la concentration finale doit être comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml.						
Remarque : la dose, le volume d'administration, le nombre de flacons de PRODILANTIN, le volume de diluant et le temps minimal de perfusion appropriés doivent toujours être calculés en fonction du poids corporel exact du patient quand celui-ci n'est pas inclus dans les exemples mentionnés.						

#### A.2. Traitement ou prévention des crises d'épilepsie

##### A.2.a. Dose de charge

La dose de charge de fosphénytoïne est de 10 à 15 mg d'EP/kg, sous forme de dose unique administrée en perfusion IV ou en injection IM.

Débit de perfusion IV recommandé (en dose de charge chez l'adulte) : 50 à 100 mg d'EP/minute (ne pas dépasser 100 mg d'EP/minute). Voir le tableau 3 pour les temps de perfusion.

**Tableau 3 : Dose de charge à administrer dans le traitement ou la prévention des crises d'épilepsie chez l'adulte**

TABLEAU 3 DOSE DE CHARGE : TRAITEMENT OU PRÉVENTION DES CRISES D'ÉPILEPSIE (ADULTES)						
Exemples de doses de charge IV de 10 mg d'EP/kg et recommandations en matière de dilution* (à 25 mg d'EP/ml ou à 1,5 mg d'EP/ml) et de temps de perfusion IV (à un débit maximal de 100 mg d'EP/min), en fonction du poids corporel.						
Poids (kg)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant* (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9 %)		Temps minimal de perfusion (minutes) pour un débit maximal de perfusion de 100 mg d'EP/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever	Pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Pour une concentration finale de 1,5 mg d'EP/ml	
100	1000	2	20	20	647	10
90	900	2	18	18	582	9
80	800	2	16	16	517	8
70	700	2	14	14	453	7
60	600	2	12	12	388	6
50	500	1	10	10	323	5

† EP – équivalents de phénytoïne sodique  
 \* Pour une perfusion IV, la concentration finale doit être comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml.  
 Remarque : la dose, le volume d'administration, le nombre de flacons de PRODILANTIN, le volume de diluant et le temps minimal de perfusion appropriés doivent toujours être calculés en fonction du poids corporel exact du patient quand celui-ci n'est pas inclus dans les exemples mentionnés.

**A.2.b. Dose d'entretien**

La dose d'entretien initiale recommandée de fosphénytoïne de 4 à 5 mg d'EP/kg/24h peut être administrée en dose unique ou en deux doses séparées en perfusion IV ou en injection IM. La dose quotidienne cumulée initiale ne doit pas dépasser 4 à 5 mg d'EP/kg/Jour. Après administration d'une dose de charge, les doses d'entretien doivent être généralement débutées lors de l'intervalle d'administration identifié suivant. Par exemple, si la fréquence d'administration à atteindre est de toutes les 12 heures, alors la première dose d'entretien de PRODILANTIN devra être administrée 12 heures après la dose de charge. Il faut ajuster les doses d'entretien en fonction de la réponse du patient et des concentrations plasmatiques résiduelles de phénytoïne (voir « Surveillance du traitement »).

Débit de perfusion IV recommandé (en traitement d'entretien chez l'adulte) : 50 à 100 mg d'EP/minute (ne pas dépasser 100 mg d'EP/minute). Voir le tableau 4 pour les temps de perfusion.

Dès que possible, il faut assurer le relais par un traitement d'entretien par la phénytoïne orale.

**Tableau 4 : Dose d'entretien à administrer dans le traitement ou la prévention des crises d'épilepsie chez l'adulte**

TABLEAU 4 DOSE D'ENTRETIEN : TRAITEMENT OU PRÉVENTION DES CRISES D'ÉPILEPSIE (ADULTES)						
Exemples de doses maximales d'entretien IV de 5 mg d'EP/kg et recommandations en matière de dilution* (à 25 mg d'EP/ml ou à 1,5 mg d'EP/ml) et de temps de perfusion IV (à un débit maximal de 100 mg d'EP/min), en fonction du poids corporel.						
Poids (kg)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant* (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9 %)		Temps minimal de perfusion (minutes) pour un débit maximal de perfusion de 100 mg d'EP/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever	Pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Pour une concentration finale de 1,5 mg d'EP/ml	
100	500	1	10	10	323	5
90	450	1	9	9	291	4,5

Poids (kg)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant* (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9 %)		Temps minimal de perfusion (minutes) pour un débit maximal de perfusion de 100 mg d'EP/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever	Pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Pour une concentration finale de 1,5 mg d'EP/ml	
80	400	1	8	8	259	4
70	350	1	7	7	226	3,5
60	300	1	6	6	194	3
50	250	1	5	5	162	2,5

† EP – équivalents de phénytoïne sodique  
 \* Pour une perfusion IV, la concentration finale doit être comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml.  
 Remarque : la dose, le volume d'administration, le nombre de flacons de PRODILANTIN, le volume de diluant et le temps minimal de perfusion appropriés doivent toujours être calculés en fonction du poids corporel exact du patient quand celui-ci n'est pas inclus dans les exemples mentionnés.

**A.3. Substitution temporaire de la phénytoïne sodique orale par la fosphénytoïne**

Utiliser les mêmes doses quotidiennes totales d'équivalents de phénytoïne sodique (EP) et les mêmes fréquences d'administration que pour la phénytoïne sodique orale.

L'administration peut se faire par perfusion IV ou injection IM.

Il peut être utile de surveiller la concentration du médicament en cas de substitution des produits et/ou de changement des voies d'administration. Il faut ajuster les doses en fonction de la réponse du patient et des concentrations plasmatiques résiduelles de phénytoïne (voir « Surveillance du traitement »).

Débit de perfusion IV recommandé (pour la substitution temporaire chez l'adulte) : 50 à 100 mg d'EP/minute (ne pas dépasser 100 mg d'EP/minute). Voir le tableau 5 pour les temps de perfusion.

**Tableau 5 : Dose à administrer lors de la substitution temporaire de la phénytoïne sodique orale chez l'adulte**

TABLEAU 5 SUBSTITUTION TEMPORAIRE DE LA PHÉNYTOÏNE SODIQUE ORALE (ADULTES)						
Exemples de doses équivalentes et recommandations en matière de dilution* (à 25 mg d'EP/ml ou à 1,5 mg d'EP/ml) et de temps de perfusion IV (à un débit maximal de 100 mg d'EP/min).						
Dose orale (mg de phénytoïne sodique)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant* (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9 %)		Temps minimal de perfusion (minutes) pour un débit maximal de perfusion de 100 mg d'EP/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever	Pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Pour une concentration finale de 1,5 mg d'EP/ml	
500	500	1	10	10	323	5
450	450	1	9	9	291	4,5
400	400	1	8	8	259	4
350	350	1	7	7	226	3,5
300	300	1	6	6	194	3
250	250	1	5	5	162	2,5

\* Pour une perfusion IV, la concentration finale doit être comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml.  
 † EP – équivalents de phénytoïne sodique  
 Remarque : la dose, le volume d'administration, le nombre de flacons de PRODILANTIN, le volume de diluant et le temps minimal de perfusion appropriés doivent toujours être calculés en fonction du poids corporel exact du patient quand celui-ci n'est pas inclus dans les exemples mentionnés.

## B. POSOLOGIE CHEZ L'ENFANT

### Nouveau-nés et enfants âgés de moins de 5 ans

La sécurité et l'efficacité de PRODILANTIN chez les enfants âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies.

### Enfants âgés de 5 ans et plus

On peut administrer la fosphénytoïne chez l'enfant (âgé de 5 ans et plus) en perfusion IV, aux mêmes doses (en mg d'EP/kg) que chez l'adulte. Les doses de fosphénytoïne à utiliser chez l'enfant ont été calculées à partir des données pharmacocinétiques de la fosphénytoïne établies chez l'adulte et l'enfant de 5 à 10 ans et de celles de la phénytoïne parentérale chez l'adulte et l'enfant.

L'administration par voie intramusculaire (IM) n'est pas recommandée chez l'enfant.

**Pour la réduction de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, voir les recommandations à la fin de cette rubrique.**

### B.1. État de mal épileptique

#### B.1.a. Dose de charge

**Pour maîtriser rapidement les crises en cas d'état de mal épileptique, il faut administrer du diazépam ou du lorazépam par voie IV avant administration de fosphénytoïne.**

La dose de charge de fosphénytoïne est de 15 mg d'EP/kg, sous forme d'une dose unique administrée en perfusion IV.

**Débit de perfusion IV recommandé (en dose de charge chez l'enfant) :** 2 à 3 mg d'EP/kg/min (ne pas dépasser 3 mg d'EP/kg/min ou 150 mg d'EP/min, prendre le débit le plus lent des deux). Voir le tableau 6 pour les temps de perfusion.

Si l'administration de fosphénytoïne ne permet pas de contrôler les crises, il faut envisager d'utiliser d'autres antiépileptiques.

**Tableau 6 : Dose de charge à administrer dans l'état de mal épileptique chez l'enfant âgé de 5 ans et plus**

TABLEAU 6		DOSE DE CHARGE : ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE (ENFANTS ÂGÉS DE 5 ANS ET PLUS)			
Exemples de doses de charge IV de 15 mg d'EP/kg et recommandations en matière de dilution (à 25 mg d'EP/ml) et de temps de perfusion IV (à un débit maximal de 3 mg d'EP/kg/min), en fonction du poids corporel.					
Poids (kg)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9%) pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Temps minimal de perfusion (minutes) à un débit maximal de perfusion de 3 mg d'EP/kg/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever		
47,5	712,5	2	14,25	14,25	5
45	675	2	13,5	13,5	5
42,5	637,5	2	12,75	12,75	5
40	600	2	12	12	5
37,5	562,5	2	11,25	11,25	5
35	525	2	10,5	10,5	5
32,5	487,5	1	9,75	9,75	5
30	450	1	9	9	5
27,5	412,5	1	8,25	8,25	5
25	375	1	7,5	7,5	5
22,5	337,5	1	6,75	6,75	5
20	300	1	6	6	5
17,5	262,5	1	5,25	5,25	5
† EP – équivalents de phénytoïne sodique					
Remarque : la dose, le volume d'administration, le nombre de flacons de PRODILANTIN, le volume de diluant et le temps minimal de perfusion appropriés doivent toujours être calculés en fonction du poids corporel exact du patient quand celui-ci n'est pas inclus dans les exemples mentionnés.					

### B.1.b. Dose d'entretien

La dose d'entretien recommandée de fosphénytoïne de 4 à 5 mg d'EP/kg/24h peut être administrée en dose unique ou jusqu'à quatre doses séparées, en perfusion IV. La dose quotidienne cumulée initiale ne doit pas dépasser 4 à 5 mg d'EP/kg/jour. Après administration d'une dose de charge, les doses d'entretien doivent être généralement débutées lors de l'intervalle d'administration identifié suivant. Par exemple, si la fréquence d'administration à atteindre est de toutes les 12 heures, alors la première dose d'entretien de PRODILANTIN devra être administrée 12 heures après la dose de charge. Il faut ajuster les doses d'entretien en fonction de la réponse du patient et des concentrations plasmatiques résiduelles de phénytoïne (voir « Surveillance du traitement »).

**Débit de perfusion IV recommandé (en traitement d'entretien chez l'enfant) :** 1 à 2 mg d'EP/kg/minute (ne pas dépasser 2 mg d'EP/kg/minute ou 100 mg d'EP/min, prendre le débit le plus lent des deux). Voir le tableau 7 pour les temps de perfusion.

Dès que possible, il faut assurer le relais par un traitement d'entretien par la phénytoïne orale.

**Tableau 7 : Dose d'entretien à administrer dans l'état de mal épileptique chez l'enfant âgé de 5 ans et plus**

TABLEAU 7		DOSE D'ENTRETIEN : ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE (ENFANTS ÂGÉS DE 5 ANS ET PLUS)				
Exemples de doses maximales d'entretien IV de 5 mg d'EP/kg et recommandations en matière de dilution* (à 25 mg d'EP/ml ou à 1,5 mg d'EP/ml) et de temps de perfusion IV (à un débit maximal de 2 mg d'EP/kg/min), en fonction du poids corporel.						
Poids (kg)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant* (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9%)		Temps minimal de perfusion (minutes) pour un débit maximal de perfusion de 2mg d'EP/kg/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever	Pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Pour une concentration finale de 1,5 mg d'EP/ml	
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,5	4,5	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5
† EP – équivalents de phénytoïne sodique						
* Pour une perfusion IV, la concentration finale doit être comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml.						
Remarque : la dose, le volume d'administration, le nombre de flacons de PRODILANTIN, le volume de diluant et le temps minimal de perfusion appropriés doivent toujours être calculés en fonction du poids corporel exact du patient quand celui-ci n'est pas inclus dans les exemples mentionnés.						

### B.2. Traitement ou prévention des crises d'épilepsie

#### B.2.a. Dose de charge

La dose de charge de fosphénytoïne est de 10 à 15 mg d'EP/kg sous forme d'une dose unique administrée en perfusion IV.

**Débit de perfusion IV recommandé (en dose de charge chez l'enfant) :** 1 à 2 mg d'EP/kg/min (ne pas dépasser 2 mg d'EP/kg/minute ou 100 mg d'EP/min, prendre le débit le plus lent des deux). Voir le tableau 8 pour les temps de perfusion.

**Tableau 8 : Dose de charge à administrer dans le traitement ou la prévention des crises d'épilepsie chez l'enfant âgé de 5 ans et plus**

TABLEAU 8 DOSE DE CHARGE : TRAITEMENT OU PRÉVENTION DES CRISES D'ÉPILEPSIE (ENFANTS ÂGÉS DE 5 ANS ET PLUS)						
Poids (kg)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant* (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9 %)		Temps minimal de perfusion (minutes) à un débit maximal de perfusion de 2mg d'EP/kg/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever	Pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Pour une concentration finale de 1,5 mg d'EP/ml	
47,5	475	1	9,5	9,5	307	5
45	450	1	9	9	291	5
42,5	425	1	8,5	8,5	275	5
40	400	1	8	8	259	5
37,5	375	1	7,5	7,5	243	5
35	350	1	7	7	226	5
32,5	325	1	6,5	6,5	210	5
30	300	1	6	6	194	5
27,5	275	1	5,5	5,5	178	5
25	250	1	5	5	161	5
22,5	225	1	4,5	4,5	145	5
20	200	1	4	4	129	5
17,5	175	1	3,5	3,5	113	5

† EP – équivalents de phénytoïne sodique  
 \* Pour une perfusion IV, la concentration finale doit être comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml.  
 Remarque : la dose, le volume d'administration, le nombre de flacons de PRODILANTIN, le volume de diluant et le temps minimal de perfusion appropriés doivent toujours être calculés en fonction du poids corporel exact du patient quand celui-ci n'est pas inclus dans les exemples mentionnés.

### B.2.b. Dose d'entretien

La dose d'entretien initiale recommandée de fosphénytoïne de 4 à 5 mg d'EP/kg/24h peut être administrée en dose unique ou jusqu'à quatre doses séparées, en perfusion IV. La dose quotidienne cumulée initiale ne doit pas dépasser 4 à 5 mg d'EP/kg/jour. Après administration d'une dose de charge, les doses d'entretien doivent être généralement débutées lors de l'intervalle d'administration identifié suivant. Par exemple, si la fréquence d'administration à atteindre est de toutes les 12 heures, alors la première dose d'entretien de PRODILANTIN devra être administrée 12 heures après la dose de charge. Il faut ajuster les doses d'entretien en fonction de la réponse du patient et des concentrations plasmatiques résiduelles de phénytoïne (voir « Surveillance du traitement »).

**Débit de perfusion IV recommandé (en traitement d'entretien chez l'enfant) :** 1 à 2 mg d'EP/kg/min (ne pas dépasser 2 mg d'EP/kg/minute ou 100 mg d'EP/min, prendre le débit le plus lent des deux). Voir le tableau 9 pour les temps de perfusion.

Dès que possible, il faut assurer le relais par un traitement d'entretien par la phénytoïne orale.

**Tableau 9 : Dose d'entretien à administrer dans le traitement ou la prévention des crises d'épilepsie chez l'enfant âgé de 5 ans et plus**

TABLEAU 9 DOSE D'ENTRETIEN : TRAITEMENT OU PRÉVENTION DES CRISES D'ÉPILEPSIE (ENFANTS ÂGÉS DE 5 ANS ET PLUS)						
Poids (kg)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant* (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9 %)		Temps minimal de perfusion (minutes) à un débit maximal de perfusion de 2mg d'EP/kg/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever	Pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Pour une concentration finale de 1,5 mg d'EP/ml	
47,5	237,5	1	4,75	4,75	154	2,5
45	225	1	4,5	4,5	146	2,5
42,5	212,5	1	4,25	4,25	137	2,5
40	200	1	4	4	129	2,5
37,5	187,5	1	3,75	3,75	121	2,5
35	175	1	3,5	3,5	113	2,5
32,5	162,5	1	3,25	3,25	105	2,5
30	150	1	3	3	97	2,5
27,5	137,5	1	2,75	2,75	89	2,5
25	125	1	2,5	2,5	81	2,5
22,5	112,5	1	2,25	2,25	73	2,5
20	100	1	2	2	65	2,5
17,5	87,5	1	1,75	1,75	57	2,5

† EP – équivalents de phénytoïne sodique  
 \* Pour une perfusion IV, la concentration finale doit être comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml.  
 Remarque : la dose, le volume d'administration, le nombre de flacons de PRODILANTIN, le volume de diluant et le temps minimal de perfusion appropriés doivent toujours être calculés en fonction du poids corporel exact du patient quand celui-ci n'est pas inclus dans les exemples mentionnés.

### B.3. Substitution temporaire de la phénytoïne sodique orale par la fosphénytoïne

Utiliser les mêmes doses quotidiennes totales d'équivalents de phénytoïne sodique (EP) et les mêmes fréquences d'administration que pour la phénytoïne sodique orale. L'administration doit se faire par perfusion IV. Il peut être utile de surveiller la concentration du médicament en cas de substitution des produits et/ou de changement des voies d'administration. Il faut ajuster les doses en fonction de la réponse du patient et des concentrations plasmatiques résiduelles de phénytoïne (voir « Surveillance du traitement »).

**Débit de perfusion IV recommandé (pour la substitution temporaire chez l'enfant) :** 1 à 2 mg d'EP/kg/minute (ne pas dépasser 2 mg d'EP/kg/minute ou 100 mg d'EP/min, prendre le débit le plus lent des deux). Voir le tableau 10 pour les temps de perfusion.

**Tableau 10 : Dose à administrer lors de la substitution temporaire de la phénytoïne sodique orale chez l'enfant âgé de 5 ans et plus**

TABLEAU 10		SUBSTITUTION TEMPORAIRE DE LA PHÉNYTOÏNE SODIQUE ORALE (ENFANTS ÂGÉS DE 5 ANS ET PLUS)				
Exemples de doses équivalentes et recommandations en matière de dilution* (à 25 mg d'EP/ml ou à 1,5 mg d'EP/ml) et de temps de perfusion IV (à un débit maximal de 2 mg d'EP/kg/min).						
Dose (mg de phénytoïne sodique)	Dose (mg d'EP)	Volume de PRODILANTIN 50 mg d'EP/ml		Volume (ml) de diluant* (glucose à 5% ou chlorure de sodium à 0,9 %)		Temps minimal de perfusion (minutes) pour un débit maximal de perfusion de 2 mg d'EP/kg/min
		Nb. de flacons de 10 ml à ouvrir	Volume (ml) à prélever	Pour une concentration finale de 25 mg d'EP/ml	Pour une concentration finale de 1,5 mg d'EP/ml	
5mg/kg						
175	175	1	3,5	3,5	113	2,5
150	150	1	3	3	97	2,5
125	125	1	2,5	2,5	81	2,5
100	100	1	2	2	65	2,5
75	75	1	1,5	1,5	49	2,5
50	50	1	1	1	32	2,5
* Pour une perfusion IV, la concentration finale doit être comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml.						
† EP – équivalents de phénytoïne sodique						

### Patients âgés

Il peut être nécessaire de diminuer la dose de charge et/ou le débit de la perfusion et d'utiliser des doses d'entretien de fosphénytoïne plus faibles ou moins fréquentes. Le métabolisme de la phénytoïne est légèrement diminué chez les patients âgés. Il faut envisager une réduction de 10 à 25% de la dose ou du débit, et une surveillance médicale attentive est nécessaire.

### Insuffisants rénaux ou hépatiques

Sauf en cas d'état de mal épileptique, il peut être nécessaire de diminuer la dose de charge et/ou le débit de la perfusion et d'utiliser des doses d'entretien de fosphénytoïne plus faibles ou moins fréquentes en cas de maladie rénale et/ou hépatique et en cas d'hypoalbuminémie. Il faut envisager une réduction de 10 à 25% de la dose ou du débit, et une surveillance médicale attentive est nécessaire.

Chez ces patients, la vitesse de transformation de fosphénytoïne IV en phénytoïne peut être augmentée. Alors que le taux de clairance de la phénytoïne totale n'est pas affecté, les concentrations plasmatiques de phénytoïne libre peuvent quant à elles être élevées. Chez ces patients, il est donc préférable de mesurer les concentrations plasmatiques de phénytoïne libre plutôt que les concentrations plasmatiques totales de phénytoïne.

### Surveillance du traitement

Avant biotransformation complète, les techniques immuno-analytiques risquent de surestimer notablement les concentrations plasmatiques de phénytoïne en raison d'une réactivité croisée avec la fosphénytoïne. Les méthodes de dosage par chromatographie (par exemple CLHP) permettent un dosage exact de la phénytoïne dans les liquides biologiques en présence de fosphénytoïne. Il est recommandé d'attendre au moins 2 heures après la perfusion IV de fosphénytoïne, ou 4 heures après l'injection IM, avant de prélever du sang en vue du dosage de la phénytoïne.

Un effet antiépileptique optimal sans signes cliniques de toxicité est généralement obtenu pour des concentrations plasmatiques totales de phénytoïne comprises entre 10 et 20 mg/l (40 et 80 micromoles/l) ou pour des concentrations plasmatiques de phénytoïne libre comprises entre 1 et 2 mg/l (4 et 8 micromoles/l).

Des concentrations plasmatiques de phénytoïne durablement supérieures à la valeur optimale peuvent provoquer des signes de toxicité aiguë (voir rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi »).

Par voie orale, la biodisponibilité de la phénytoïne (en gélules) est d'environ 90%. La phénytoïne contenue dans la fosphénytoïne a une biodisponibilité de 100% par voie IM et IV. C'est pourquoi les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter quand on remplace la phénytoïne sodique orale par la fosphénytoïne par voie IM ou IV. Il est toutefois inutile d'ajuster les doses initiales lors de la substitution de la phénytoïne orale par la fosphénytoïne ou vice versa. Il peut être utile de surveiller la concentration du médicament en cas de substitution de produits et/ou de changement de voie d'administration.

### CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la fosphénytoïne ou aux excipients du produit, à la phénytoïne ou aux autres hydantoïnes.
- Par voie parentérale, la phénytoïne affecte l'automatisme ventriculaire. L'usage de fosphénytoïne 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.
- Porphyrie aiguë intermittente.
- Une administration concomitante de fosphénytoïne avec la delavirdine est contre-indiquée en raison du risque de perte de réponse virologique et d'une possible résistance à la delavirdine ou à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

### MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

#### Équivalents de phénytoïne sodique (EP)

**PRODILANTIN est une pro-droge destinée à être administrée par voie parentérale; son métabolite actif est la phénytoïne. 1,5 mg de fosphénytoïne sodique équivalent à 1 mg de phénytoïne sodique, que l'on désigne comme 1 mg d'équivalents de phénytoïne sodique (EP). La quantité et la concentration de fosphénytoïne sont toujours exprimées en mg d'EP.**

#### Débit de perfusion intraveineuse (IV)

**Adultes : PRODILANTIN doit être administré par voie IV à un débit ne dépassant pas 150 mg d'EP/min en raison du risque de toxicité cardiovasculaire (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).**

La phénytoïne est inefficace sur les épilepsies de type absences. S'il existe en même temps des crises tonico-cloniques et des absences, il est recommandé d'utiliser une association de médicaments.

**Enfants (âgés de 5 ans et plus) : PRODILANTIN doit être administré à un débit ne dépassant pas 3 mg d'EP/kg/min ou 150 mg d'EP/min, prendre le débit le plus lent des deux, en raison du risque de toxicité cardiovasculaire (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).**

**À noter que PRODILANTIN présente des différences d'administration importantes avec la phénytoïne sodique parentérale.**

#### Erreurs de posologie

Des erreurs de posologie avec PRODILANTIN ont entraîné l'administration d'une dose incorrecte de PRODILANTIN à des patients. PRODILANTIN se présente en flacons de 2 ml et 10 ml à une concentration de 50 mg d'EP/ml. Un flacon de 2 ml contient 100 mg d'EP au total et un flacon de 10 ml contient 500 mg d'EP au total. Des erreurs sont survenues lorsque la concentration du flacon (50 mg d'EP/ml) a été interprétée de façon erronée comme étant la teneur totale du flacon de 50 mg d'EP. Ces erreurs ont entraîné un surdosage correspondant à deux ou dix fois la dose normale de PRODILANTIN. D'autres causes d'erreurs de posologie ont été rapportées, notamment une confusion entre les noms de médicaments, des erreurs de préparation du produit, des erreurs liées à la perfusion/administration du médicament et des calculs de doses incorrects. Certains cas de surdosage ont été associés à des décès, notamment chez des enfants âgés de moins de 5 ans. Pour aider à minimiser la confusion, la dose prescrite de PRODILANTIN doit



toujours être exprimée en milligrammes d'équivalents de phénytoïne (mg d'EP) (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Il faut prendre soin de prélever du flacon le volume approprié de PRODILANTIN lors de la préparation du médicament en vue de l'administration. Prêter attention à ces détails pour prévenir la survenue de certaines erreurs médicamenteuses avec PRODILANTIN.

### **Surveillance des patients**

Une surveillance continue de l'électrocardiogramme, de la pression artérielle et de la fonction respiratoire doit impérativement être mise en œuvre pendant toute la durée de la perfusion. Il faut également surveiller étroitement le patient durant la période où les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont maximales, c'est-à-dire environ 30 minutes après la fin de la perfusion de PRODILANTIN. Le matériel nécessaire pour une réanimation cardiaque doit être disponible.

### **Maladies cardiovasculaires**

La fosphénytoïne doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une hypotension ou une insuffisance cardiaque sévère. Des réactions cardiovasculaires sévères, notamment un ralentissement de la conduction auriculaire et ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et parfois des décès ont été rapportés à la suite de l'administration de phénytoïne et fosphénytoïne. Une hypotension peut également survenir après administration IV de fortes doses et/ou un débit de perfusion élevé de fosphénytoïne et même aux doses et débits recommandés. Il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion ou d'arrêter l'administration (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Des complications graves ont été rapportées chez les sujets âgés, les enfants (en particulier les nourrissons) ou les patients en très mauvais état général après administration de fosphénytoïne. Par conséquent, une surveillance cardiaque étroite est nécessaire lors de l'administration de doses de charge de fosphénytoïne par voie IV.

Les patients présentant un accident vasculaire cérébral aigu peuvent être exposés à une augmentation du risque d'hypotension et doivent être particulièrement surveillés.

### **Épilepsies de type absences**

La phénytoïne est inefficace sur les épilepsies de type absences. S'il existe en même temps des crises tonico-cloniques et des absences, il est recommandé d'utiliser une association de médicaments.

### **Crises ou état de mal épileptique déclenchés par le sevrage**

Un arrêt brutal des antiépileptiques peut augmenter la fréquence des crises et provoquer un état de mal épileptique.

### **Risque suicidaire**

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour la fosphénytoïne. Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (ainsi qu'au personnel soignant/leurs proches) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.

### **Toxicité locale (incluant le « syndrome du gant pourpre »)**

Des œdèmes, des décollements 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 IV de fosphénytoïne. Ceci peut être associé ou non à une extravasation. Le syndrome peut ne se développer que plusieurs jours après l'injection. Bien que les symptômes puissent se résoudre sans traitement, une nécrose de la peau et une ischémie du membre peuvent survenir et nécessiter des interventions chirurgicales et dans de rares cas une amputation.

### **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 signalé chez les patients prenant des antiépileptiques, y compris la phénytoïne et la fosphénytoïne. 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, une jaunisse, une hépatomégalie, une leucocytose et une éosinophilie. L'intervalle entre la première exposition au médicament et les symptômes est généralement de 2 à 4 semaines de traitement, mais ils ont également été rapportés chez des patients traités par des anticonvulsifs pendant 3 mois ou plus. Si ces signes et symptômes apparaissent, le patient doit être examiné immédiatement. La fosphénytoïne doit être arrêtée s'il est impossible d'établir une autre étiologie des signes et symptômes. L'incidence de SHS/DRESS est plus élevée chez les patients noirs, les patients qui ont présenté ce syndrome dans le passé (avec la phénytoïne, la fosphénytoïne ou d'autres antiépileptiques), les patients ayant des antécédents familiaux et les patients immunodéprimés. Le syndrome est plus sévère chez les individus déjà sensibilisés.

### **Réactions cutanées graves**

L'administration de fosphénytoïne peut provoquer des effets indésirables cutanés graves, tels que dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, pouvant être fatals. Bien que ces réactions cutanées puissent survenir sans signes préalables, les patients doivent être vigilants quant aux apparitions d'éruptions cutanées et d'autres symptômes de SHS/DRESS et doivent demander un avis médical immédiat dès l'apparition des signes indicatifs ou symptômes. Le médecin doit informer le patient d'interrompre le traitement en cas d'éruptions cutanées. Si l'éruption est modérée (de type rougeole ou scarlatiniforme), le traitement peut être réintroduit après disparition complète de l'éruption. Si l'éruption réapparaît après réintroduction du traitement, l'administration de fosphénytoïne ou de phénytoïne est contre-indiquée.

Le risque d'effets indésirables cutanés graves et d'autres réactions d'hypersensibilité à la phénytoïne peut être plus élevé chez les patients noirs.

Des études chez les patients d'origine chinoise ont révélé une forte association entre le risque de développer un syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et la présence de l'allèle HLA-B\*1502, une variante héréditaire du gène HLA B, chez les patients utilisant la carbamazépine. Des données limitées suggèrent que l'allèle HLA-B\*1502 peut être un facteur de risque pour le développement de syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell chez les patients de descendance asiatique qui prennent des médicaments associés au syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, y compris la phénytoïne.

Des rapports issus de la littérature suggèrent que l'association de la phénytoïne avec une irradiation crâniale et une réduction par palier de corticostéroïdes peut être associée au développement d'un érythème polymorphe et/ou un syndrome de Stevens-Johnson, et/ou une nécrolyse épidermique toxique.

Une éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) reflète une réaction grave d'hypersensibilité aux médicaments, caractérisée par un rash cutané, de la fièvre, un épanchement lymphatique et une atteinte viscérale. Des cas de syndrome DRESS ont été notés chez des patients prenant de la phénytoïne.

### **Atteinte hépatique**

Le foie est le lieu principal de biotransformation de la phénytoïne. Une hépatite toxique et des lésions hépatiques ont été signalées avec la phénytoïne et peuvent être fatales dans de rares cas. Des cas



d'hépatotoxicité aiguë, comprenant de rares cas d'insuffisance hépatique aiguë, ont été signalés avec la phénytoïne. Ces incidents se produisent généralement au cours des 2 premiers mois de traitement et peuvent être associés au SHS/DRESS. Les patients atteints de troubles hépatiques, les patients âgés ou gravement malades peuvent présenter des signes de toxicité précoces. L'évolution clinique de l'hépatotoxicité aiguë de la phénytoïne peut aller d'un rétablissement rapide au décès. Chez les patients ayant une hépatotoxicité aiguë, la fosphénytoïne doit être arrêtée immédiatement et ne plus être administrée. Le risque d'hépatotoxicité et d'autres réactions d'hypersensibilité à la phénytoïne peut être plus élevé chez les patients noirs.

#### Système hématopoïétique

Des complications hématopoïétiques, parfois fatales, ont été signalées occasionnellement en association avec l'administration de phénytoïne. Elles ont inclus des thrombocytopénies, des leucopénies, des granulocytopénies, des agranulocytoses et des pancytopénies, avec ou sans suppression de la moelle osseuse (voir rubrique « Effets indésirables »). On a signalé des adénopathies (locales ou généralisées), notamment hyperplasie ganglionnaire bénigne, pseudolymphome, lymphome et maladie de Hodgkin, sous traitement par la phénytoïne mais le lien de causalité n'est pas établi. Avant d'arrêter un traitement par la fosphénytoïne, il faut donc exclure d'autres types de pathologie ganglionnaire. Les adénopathies peuvent survenir avec ou sans symptômes et signes évoquant un SHS/DRESS décrit ci-dessus. Dans tous les cas, en présence d'adénopathies, un suivi prolongé doit être mis en œuvre et il faut s'efforcer de maîtriser les crises d'épilepsie par d'autres antiépileptiques.

#### Toxicité aiguë

Si les concentrations plasmatiques de phénytoïne dépassent durablement la zone thérapeutique optimale et/ou si la phénytoïne est utilisée à long terme, peuvent survenir des états confusionnels décrits comme un « délire », une « psychose » ou une « encéphalopathie » ou, rarement, des perturbations irréversibles des fonctions cérébelleuses et/ou une atrophie cérébelleuse. Dès l'apparition du premier signe de toxicité aiguë, le taux plasmatique de phénytoïne doit être contrôlé (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » paragraphe « Surveillance du traitement »). Si les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont excessives, il faut réduire la dose de fosphénytoïne. Si les symptômes persistent, il faut arrêter l'administration de fosphénytoïne.

#### Maladies rénales ou hépatiques

La prudence est de rigueur lors de l'emploi de fosphénytoïne en cas de maladie rénale et/ou hépatique et en cas d'hypoalbuminémie. Il peut être nécessaire de modifier les doses en cas de perturbation de la fonction rénale ou hépatique, chez les patients âgés et chez les patients atteints de maladies graves (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Ces patients peuvent présenter précocement des signes de toxicité de la phénytoïne ou des événements indésirables plus sévères dus aux modifications de la pharmacocinétique de la fosphénytoïne et de la phénytoïne.

La fosphénytoïne contient 0,0037 millimoles de phosphate/mg de fosphénytoïne sodique. Il faut donc être prudent lors de l'utilisation de fosphénytoïne chez les patients nécessitant une restriction de l'apport en phosphate comme par exemple en cas d'insuffisance rénale sévère.

#### Troubles sensitifs

L'incidence globale de ces troubles est de 13% sous fosphénytoïne. On peut noter, à titre transitoire, un prurit, une sensation de brûlure, de chaleur ou des picotements dans la région de l'aîne pendant et peu après perfusion IV de fosphénytoïne. Ces troubles ne correspondent pas à des réactions allergiques. Pour les éviter ou les atténuer, il faut ralentir le débit de la perfusion IV ou l'arrêter provisoirement.

#### Diabète

Chez les diabétiques, la phénytoïne peut provoquer une augmentation de la glycémie.

#### Consommation d'alcool

La consommation aiguë d'alcool peut augmenter les concentrations plasmatiques de phénytoïne tandis que la consommation chronique d'alcool peut les diminuer.

#### INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Les interactions médicamenteuses possibles après administration de fosphénytoïne sont identiques à celles que l'on peut attendre avec les médicaments connus pour interagir avec la phénytoïne. Le métabolisme de la phénytoïne est saturable et les autres médicaments métabolisés par les mêmes voies peuvent en modifier les concentrations plasmatiques. De nombreux médicaments sont susceptibles d'augmenter ou de diminuer ces concentrations. De même, la phénytoïne peut affecter le métabolisme de divers autres médicaments car c'est un puissant inducteur enzymatique. Le dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne est particulièrement utile quand on suspecte de possibles interactions médicamenteuses (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » paragraphe « surveillance du traitement »).

On ne connaît aucun médicament susceptible d'interférer avec la biotransformation de la fosphénytoïne en phénytoïne.

La phénytoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques et susceptible de déplacement compétitif. Les médicaments fortement liés à l'albumine pourraient également augmenter la fraction libre de la fosphénytoïne et donc la vitesse de biotransformation de la fosphénytoïne en phénytoïne.

La phénytoïne est principalement métabolisée dans le foie par les enzymes du cytochrome P450 CYP2C9 et CYP2C19.

Une inhibition du métabolisme de la phénytoïne peut induire une augmentation importante des concentrations plasmatiques et du risque d'apparition de ses effets toxiques. La phénytoïne est également un puissant inducteur des enzymes hépatiques du métabolisme des médicaments et peut réduire les concentrations des médicaments métabolisés par ces enzymes.

#### Les interactions médicamenteuses les plus fréquentes avec la phénytoïne sont les suivantes :

#### Produits pouvant augmenter les concentrations sériques de phénytoïne listés selon le mécanisme probable :

Médicament	Mécanisme
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les agents antinéoplasiques (fluorouracile)</li> <li>- Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole)</li> <li>- Capécitabine</li> <li>- Fluvastatine</li> <li>- Glibenclamide</li> <li>- Sulfaphénazole</li> </ul>	Inhibition du CYP2C9
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Felbamate</li> <li>- Oxcarbazépine</li> <li>- Topiramate</li> </ul>	Inhibition du CYP2C19
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Azapropazone</li> <li>- Fluvoxamine</li> <li>- Nifédipine</li> <li>- Sertraline</li> <li>- Ticlopidine</li> <li>- Tolbutamide</li> <li>- Voriconazole</li> </ul>	Inhibition du CYP2C9/2C19
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consommation aiguë d'alcool</li> <li>- Amiodarone</li> <li>- Amphotéricine B</li> <li>- Chloramphénicol</li> <li>- Diltiazem (doses élevées)</li> <li>- Disulfiram</li> </ul>	Inconnu

Médicament	Mécanisme
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluoxétine</li> <li>- Antagoniste des récepteurs H2 (par exemple cimétidine)</li> <li>- Halothane</li> <li>- Isoniazide</li> <li>- Méthylphénidate</li> <li>- Estrogènes</li> <li>- Oméprazole</li> <li>- Phénothiazines</li> <li>- Phénylbutazone</li> <li>- Salicylés</li> <li>- Succinimides (par exemple éthosuximide)</li> <li>- Sulfamides (sulfadiazine, sulfaméthizole, sulfaméthoxazole, triméthoprime)</li> <li>- Tacrolimus</li> <li>- Trazodone</li> <li>- Valproate de sodium</li> <li>- Viloxazine</li> </ul>	Inconnu

**Produits pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de phénytoïne listés selon le mécanisme probable :**

Médicament	Mécanisme
- Rifampicine	Induction du CYP2C/2C19
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments antinéoplasiques (bléomycine, carboplatine, cisplatine, doxorubicine, méthotrexate)</li> <li>- Consommation chronique d'alcool</li> <li>- Diazoxide</li> <li>- Acide folique</li> <li>- Fosamprenavir</li> <li>- Nelfinavir*</li> <li>- Théophylline</li> <li>- Vigabatrine</li> <li>- Ritonavir</li> <li>- Millepertuis</li> </ul>	Inconnu

\* L'administration concomitante de comprimés de nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) et de gélules de phénytoïne (300 mg une fois par jour) n'a pas entraîné de modification de la concentration plasmatique du nelfinavir. Toutefois l'administration concomitante de nelfinavir a diminué les valeurs de l'ASC de la phénytoïne (totale) et de la phénytoïne libre de 29% et 28% respectivement. Les concentrations plasmatiques de phénytoïne doivent être contrôlées pendant le traitement en association avec le nelfinavir.

**Médicaments pouvant augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de phénytoïne listés selon le mécanisme probable :**

Médicament	Mécanisme
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments antinéoplasiques</li> <li>- Carbamazépine</li> <li>- Chlordiazépoxyde</li> <li>- Ciprofloxacine</li> <li>- Diazépam</li> <li>- Phénobarbital</li> <li>- Phénothiazines</li> <li>- Valproate de sodium</li> <li>- Acide valproïque</li> <li>- Certains antiacides</li> </ul>	Inconnu

**Médicaments dont les concentrations sériques et/ou l'efficacité est diminuée par la phénytoïne listés selon le mécanisme probable :**

Médicament	Mécanisme
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments antinéoplasiques (p.ex. téniposide)</li> <li>- Atorvastatine</li> <li>- Carbamazépine</li> <li>- Ciclosporine</li> <li>- Efavirenz</li> <li>- Erythromycine</li> <li>- Fosamprenavir</li> <li>- Indinavir</li> <li>- Lopinavir/ritonavir</li> <li>- Méthadone</li> <li>- Nelfinavir</li> <li>- Curares (pancuronium, vecuronium)</li> <li>- Nicardipine</li> <li>- Nifédipine</li> <li>- Nisoldipine</li> <li>- Praziquantel</li> <li>- Ritonavir</li> <li>- Saquinavir</li> <li>- Simvastatine</li> <li>- Vérapamil</li> </ul>	Induction du CYP3A4
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chlorpropamide</li> <li>- Fluvastatine</li> </ul>	Induction du CYP2C9/2C19
- Théophylline	Induction du CYP1A2
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Albendazole</li> <li>- Antibiotiques (doxycycline, rifampicine, tétracycline)</li> <li>- Anticoagulants (warfarine)</li> <li>- Antifongiques (azolés, posaconazole, voriconazole)</li> <li>- Cisatracurium</li> <li>- Corticoïdes</li> <li>- Médicaments cardiovasculaires (digoxine, nimodipine, quinidine)</li> <li>- Delavirdine</li> <li>- Furosémide</li> <li>- Glibenclamide</li> <li>- Hormones (estrogènes, contraceptifs oraux)</li> <li>- Lamotrigine</li> <li>- Mexilitine</li> <li>- Phénobarbital</li> <li>- Médicaments psychotropes (paroxétine, clozapine, quétiapine)</li> <li>- Rocuronium</li> <li>- Valproate de sodium</li> <li>- Acide valproïque</li> <li>- Vitamine D</li> </ul>	Inconnu

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une véritable interaction pharmacocinétique, les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines peuvent déclencher des crises convulsives chez les patients prédisposés. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de fosphénytoïne.

**Interactions pharmacodynamiques**

L'utilisation concomitante de paroxétine ou sertraline avec la phénytoïne peut diminuer le seuil épiléptogène.

La phénytoïne peut augmenter le taux plasmatique de glucose et par conséquent une adaptation de la dose d'insuline ou d'antidiabétiques oraux (glibenclamide, tolbutamide) peut être nécessaire.

**Interactions entre le médicament et les examens biologiques**

La phénytoïne peut diminuer les concentrations sériques de thyroxine T<sub>4</sub>. Elle peut également diminuer l'effet des tests à la dexaméthasone ou à la métyrapone. Il pourrait s'agir d'un artefact. La phénytoïne peut augmenter la glycémie ou les phosphatases alcalines et la gamma-glutamyl transférase (GGT).

La phénytoïne peut perturber la calcémie et les explorations du métabolisme du glucose.

Elle peut aussi diminuer les taux sériques d'acide folique.

## **FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

### **Grossesse**

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 « Posologie et mode d'administration ») paragraphe « Surveillance du traitement »). Toutefois, après l'accouchement, il convient généralement de revenir à la posologie initiale.

Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si une grossesse débute pendant la prise du médicament, il faut informer la patiente des effets néfastes potentiels pour le fœtus.

L'exposition prénatale à la phénytoïne peut augmenter le risque de malformations congénitales et d'autres anomalies du développement.

Chez des enfants dont la mère épileptique a pris de la phénytoïne en monothérapie ou en association avec d'autres antiépileptiques pendant la grossesse, on a décrit une augmentation de fréquence de malformations majeures (par exemple fentes bucco-faciales et anomalies cardiaques), d'anomalies mineures (dysmorphie faciale, hypoplasie des ongles et des doigts), des anomalies de croissance (y compris microcéphalie) et des retards mentaux. On a également signalé plusieurs cas d'affections malignes notamment des neuroblastomes chez des enfants dont la mère a reçu de la phénytoïne pendant la grossesse. L'incidence globale des malformations chez les enfants dont la mère épileptique a été traitée par des antiépileptiques (phénytoïne et/ou autres) pendant la grossesse est d'environ 10%, soit le double ou le triple de l'incidence observée dans la population générale. Toutefois la part respective des médicaments antiépileptiques et d'autres facteurs associés à l'épilepsie dans cette augmentation du risque n'est pas déterminée et, dans la majorité des cas, il n'a pas été possible d'imputer une anomalie spécifique du développement à tel ou tel antiépileptique.

Il peut être nécessaire de donner de la vitamine K à la mère pendant le dernier mois de la grossesse. Il faut surveiller les nouveau-nés de mères traitées par fosphénytoïne à la recherche de signes hémorragiques et, au besoin, administrer des suppléments de vitamine K.

Dans la descendance de rats femelles traitées par fosphénytoïne pendant la gestation, on a observé une toxicité foetale, des effets toxiques sur le développement des petits et une tératogénéicité. Ces anomalies sont comparables à celles observées avec la phénytoïne (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

### **Allaitement**

On ignore si la fosphénytoïne est excrétée dans le lait humain.

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

### **Fertilité**

Lors d'études chez l'animal, on n'a pas noté d'effet de la fosphénytoïne sur la fertilité des rats mâles, mais une diminution de la fertilité des rats femelles a été observée (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

## **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES**

La prudence est recommandée pour les patients qui effectuent des tâches délicates (par exemple conduite automobile ou utilisation de machines) car le traitement par fosphénytoïne peut provoquer des effets indésirables touchant le système nerveux central, par exemple étourdissements et somnolence (voir rubrique « Effets indésirables »).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les événements indésirables suivants ont été signalés dans les essais cliniques menés chez des adultes traités par fosphénytoïne. Cette liste inclut aussi des effets indésirables signalés après utilisation aiguë et chronique de phénytoïne.

Les effets indésirables les plus importants causés par l'administration IV de la fosphénytoïne ou de la phénytoïne sont un collapsus cardiovasculaire et/ou une dépression du système nerveux central. Une hypotension peut survenir lorsque l'un ou l'autre de ces médicaments est administré rapidement par voie IV.

Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'utilisation de la fosphénytoïne ont été : nystagmus, étourdissements, prurit, paresthésie, céphalées, somnolence et ataxie. Ces événements étaient fréquemment associés à l'administration de phénytoïne IV, sauf dans deux cas. La paresthésie et le prurit étaient beaucoup plus souvent observés après administration IV qu'après son administration IM. Ces effets étaient dépendants de la dose et de la vitesse d'administration.

Les effets indésirables ci-dessous ayant une incidence supérieure à celle du placebo et survenus chez plus d'un patient, sont classés par système organe et par fréquence (très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )) et indéterminée (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables reportés après la mise sur le marché sont classés comme fréquence « indéterminée ».

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Fréquence indéterminée : leucopénie, granulocytopenie, agranulocytose, pancytopenie avec ou sans dépression médullaire, thrombocytopénie, anémie aplasique, lymphadénopathie. Certains de ces cas ont été mortels.

### **Affections du système immunitaire**

Fréquence indéterminée : anaphylaxies/réactions anaphylactoides, syndrome d'hypersensibilité, péri-artérite noueuse, anomalies des immunoglobulines.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquence indéterminée : hyperglycémie, troubles de l'appétit.

### **Affections psychiatriques**

Fréquent : humeur euphorique.

Peu fréquent : nervosité, état confusionnel, troubles de la pensée.

### **Affections du système nerveux central**

Très fréquents : nystagmus, étourdissements.

Fréquents : paresthésies, ataxie, somnolence, céphalées, tremblements, incoordination, dysgueusie, état stuporeux (ou stupeur), dysarthrie.

Peu fréquents : hypoesthésie, exagération des réflexes, hyporéflexie.

Fréquence indéterminée : symptômes extrapyramidaux, dyskinésies notamment chorée, dystonie et astérixis, comparables à celles induites par les phénothiazines et d'autres neuroleptiques, assouplissement, fasciculations motrices, insomnie, crises convulsives toniques. Chez des patients traités de façon prolongée par phénytoïne, on a décrit une polyneuropathie périphérique à prédominance sensitive. L'incidence et le degré de sévérité des événements indésirables touchant le SNC et des troubles sensitifs étaient plus élevés pour des doses et débits de perfusion élevés.

### **Affections oculaires**

Fréquents : vision trouble, anomalies visuelles.

Peu fréquent : diplopie.

### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Fréquents : acouphènes, vertiges.

Peu fréquent : hypoacousie.

### **Affections cardiaques**

Fréquence indéterminée : réactions cardiotoxiques sévères, avec troubles de la conduction auriculaire et ventriculaire (incluant bradycardie et tous les degrés de bloc cardiaque), asystolie, fibrillation ventriculaire et collapsus cardiovasculaire. Quelques-uns de ces effets ont été fatals (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### **Affections vasculaires**

Fréquent : vasodilatation, hypotension.

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquence indéterminée : pneumonie, altérations de la fonction respiratoire (y compris arrêt respiratoire).

Certains de ces cas ont été mortels (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

### **Troubles gastro-intestinaux**

Fréquents : nausées, vomissements, sécheresse de la bouche.

Peu fréquents : hypoesthésie de la langue.

Fréquence indéterminée : hyperplasie gingivale, constipation.

### **Affections hépato-biliaires**

Fréquence indéterminée : hépatite toxique, atteinte hépatocellulaire.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Très fréquent : prurit.

Fréquents : ecchymoses.

Peu fréquent : éruption. D'autres formes plus graves et rares incluaient des bulles, des dermatites purpuriques et exfoliatives, des lupus érythémateux, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Fréquence indéterminée : hirsutisme, hypertrichose, accentuation des traits du visage, augmentation du volume des lèvres, maladie de La Peyronie, maladie de Dupuytren, et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### **Affections musculo-squelettiques**

Peu fréquents : faiblesse musculaire, contractions musculaires, spasmes musculaires.

Fréquence indéterminée : lupus érythémateux systémique, polyarthrite, « syndrome du gant pourpre » (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### **Affections des reins et des voies urinaires**

Fréquence indéterminée : néphrite interstielle.

### **Troubles généraux et liés au site d'administration**

Fréquents : réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, asthénie, frissons.

Fréquence indéterminée : sensation de chaleur ou de picotements au niveau de l'aîne.

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

Chez les patients traités par fosphénytoïne, on n'a pas observé de modifications significatives des paramètres biologiques.

### **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](http://www.ansm.sante.fr).

### **SURDOSAGE**

Des nausées, vomissements, léthargie, tachycardie, bradycardie, asystolie, arrêt cardiaque, hypotension, syncope, hypocalcémie, acidose métabolique et décès ont été rapportés dans les cas de surdosage avec la fosphénytoïne.

Les symptômes initiaux de la toxicité de la fosphénytoïne sont les mêmes que ceux d'une intoxication aiguë par la phénytoïne : nystagmus, ataxie et dysarthrie. Des cas de dysfonction cérébelleuse et d'atrophie cérébelleuse irréversibles ont été rapportés. Les autres signes comprennent tremblement, augmentation des réflexes, léthargie, élocution pâteuse, nausées, vomissements, coma et hypotension. Un surdosage fait courir le risque de dépression respiratoire ou circulatoire potentiellement mortelles. Les concentrations plasmatiques de phénytoïne associées aux signes de toxicité sont très variables d'un sujet à l'autre. Un nystagmus horizontal apparaît généralement à une concentration de 20 mg/l, une ataxie à 30 mg/l et, une dysarthrie ainsi qu'une léthargie apparaissent quand la concentration plasmatique dépasse 40 mg/l. On a toutefois signalé l'absence de signes de toxicité à des concentrations de phénytoïne atteignant 50 mg/l. La prise d'une dose représentant 25 fois la dose thérapeutique de phénytoïne et produisant des concentrations plasmatiques de phénytoïne de plus de 100 mg/l a provoqué une intoxication qui a guéri complètement.

En l'absence d'antidote connu utilisable en cas de surdosage en fosphénytoïne ou en phénytoïne, le traitement est purement symptomatique. Il faut mettre en œuvre une surveillance étroite de l'état respiratoire et circulatoire et des mesures thérapeutiques appropriées. Une hémodialyse peut être envisagée car la phénytoïne n'est pas totalement liée aux protéines plasmatiques. Pour les intoxications sévères de l'enfant, l'exsanguino-transfusion complète a été utilisée. En cas de surdosage aigu, il faut tenir compte du fait que le patient peut avoir pris d'autres produits déprimeurs du SNC y compris de l'alcool.

Le formate et le phosphate sont des métabolites de la fosphénytoïne qui peuvent contribuer aux signes de toxicité après surdosage. Les signes d'intoxication par le formate sont analogues à ceux de l'intoxication par le méthanol, ils s'accompagnent d'une acidose métabolique sévère avec trou anionique. L'apport rapide de grandes quantités de phosphate peut provoquer une hypocalcémie avec paresthésies, contractures musculaires et convulsions. Le taux de calcium libre ionisé peut être mesuré et, s'il est bas, servir de guide au traitement.

### **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES**

##### **Classe pharmacothérapeutique**

##### **ANTI-ÉPILEPTIQUE, Code ATC : N03AB05**

La fosphénytoïne est une pro-drogue de la phénytoïne et ses effets antiépileptiques sont imputables à la phénytoïne.

Les effets pharmacologiques et toxicologiques de la fosphénytoïne sodique sont ceux de la phénytoïne.

Les effets antiépileptiques de la phénytoïne sont probablement dus aux mécanismes cellulaires suivants : modulation des canaux sodiques voltage-dépendants des neurones, inhibition du flux de calcium à travers les membranes des neurones, modulation des canaux calciques voltage-dépendants des neurones et stimulation de l'activité sodium-potassium ATPase des neurones et cellules gliales.

La modulation des canaux sodiques est probablement le principal mécanisme de l'activité antiépileptique car il est partagé par plusieurs antiépileptiques autres que la phénytoïne.

### PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

La fosphénytoïne est une pro-drogue de la phénytoïne, rapidement transformée en phénytoïne, mole pour mole.

#### Pharmacocinétique de la fosphénytoïne

##### Absorption/biodisponibilité

Lors d'une perfusion IV, les concentrations plasmatiques maximales de fosphénytoïne sont atteintes à la fin de la perfusion. Après injection IM, la fosphénytoïne est totalement biodisponible; les concentrations maximales sont atteintes environ 30 minutes après l'injection. Les concentrations plasmatiques de fosphénytoïne sont plus faibles mais plus soutenues après injection IM qu'après administration IV en raison du délai requis pour l'absorption de la fosphénytoïne à partir du site d'injection.

##### Distribution

La fosphénytoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques humaines (à hauteur de 95% à 99%), principalement à l'albumine. Comme la liaison aux protéines plasmatiques est saturable, la fraction libre augmente avec la concentration totale de fosphénytoïne. La fosphénytoïne déplace la phénytoïne de ses sites de fixation aux protéines. Le volume de distribution de la fosphénytoïne augmente en fonction de la dose et du débit d'administration de fosphénytoïne sodique, il est compris entre 4,3 et 10,8 litres.

##### Métabolisme et excrétion

L'hydrolyse de la fosphénytoïne en phénytoïne donne naissance à deux métabolites, le phosphate et le formaldéhyde. Le dérivé formaldéhyde est ensuite transformé en formate, lequel à son tour est métabolisé par un mécanisme qui fait intervenir les folates. Bien que le phosphate et le formaldéhyde (formate), exercent des effets biologiques potentiellement importants, ces effets ne s'observent qu'à des concentrations très largement supérieures à celles atteintes après administration de fosphénytoïne dans les conditions thérapeutiques.

La demi-vie de la biotransformation de la fosphénytoïne en phénytoïne est d'environ 15 minutes.

Le mécanisme de cette transformation est inconnu mais des phosphatases jouent probablement un rôle majeur. Chaque millimole de fosphénytoïne est métabolisée en 1 millimole de phénytoïne, phosphate et formate.

La fosphénytoïne n'est pas excrétée dans les urines.

#### Pharmacocinétique de la phénytoïne (après administration de fosphénytoïne)

Après administration IV de fosphénytoïne, la pharmacocinétique de la phénytoïne est complexe; des différences de disponibilité en phénytoïne pourraient jouer un rôle déterminant en situation d'urgence (par exemple en cas d'état de mal épileptique). C'est pourquoi des études ont été menées pour déterminer empiriquement un débit de perfusion de fosphénytoïne qui permette d'obtenir une disponibilité systémique comparable à celle d'une perfusion de 50 mg par minute de phénytoïne sodique.

Comme la fosphénytoïne, est complètement absorbée et transformée en phénytoïne après injection IM, les concentrations systémiques de phénytoïne obtenues sont suffisamment proches de celles obtenues avec la phénytoïne orale pour permettre la substitution de ces deux médicaments en pratique et obtenir une dose de charge fiable après administration IM.

Le tableau ci-après indique les paramètres pharmacocinétiques de la fosphénytoïne et de la phénytoïne après administration IV et IM de fosphénytoïne.

### Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques selon la voie d'administration de la fosphénytoïne.

Voie	Dose (mg d'EP)	Dose (mg d'EP/kg)	Débit de la perfusion (mg d'EP/min)	Fosphénytoïne			Phénytoïne totale		Phénytoïne libre (non liée)	
				C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (heures)	t <sub>1/2</sub> (min)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (heures)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> (heures)
IM	855	12,4	—	18,5	0,61	41,2	14,3	3,23	2,02	4,16
IV	1200	15,6	100	139	0,19	18,9	26,9	1,18	2,78	0,52
IV	1200	15,6	150	156	0,13	20,5	28,2	0,98	3,18	0,58

**Dose** = dose de fosphénytoïne [équivalents de phénytoïne sodique (mg d'EP) ou équivalents de phénytoïne sodique/kg (mg d'EP/kg)].  
**Débit de la perfusion** = débit de perfusion de fosphénytoïne [mg d'équivalents de phénytoïne sodique/min (mg d'EP/min)]  
**C<sub>max</sub>** = concentration plasmatique maximale de la substance (µg/ml)  
**T<sub>max</sub>** = délai d'obtention de la C<sub>max</sub> (heures)  
**t<sub>1/2</sub>** = demi-vie d'élimination terminale (min)

##### Absorption/biodisponibilité

Après administration IV ou IM de fosphénytoïne, celle-ci est rapidement et totalement transformée en phénytoïne. C'est pourquoi la biodisponibilité de la phénytoïne est la même après administration de fosphénytoïne qu'après administration parentérale de phénytoïne.

##### Distribution

La phénytoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, mais à un moindre degré que la fosphénytoïne. En l'absence de fosphénytoïne, 12% environ de la phénytoïne plasmatique totale sont libres, dans la zone des concentrations atteintes en clinique. Toutefois, la fosphénytoïne déplace la phénytoïne des sites de fixation aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la fraction libre de phénytoïne (jusqu'à 30% de phénytoïne libre) pendant la période nécessaire à la biotransformation de la fosphénytoïne en phénytoïne (environ 30 minutes à 1 heure après la perfusion).

Le volume de distribution de la phénytoïne est compris entre 24,9 et 36,8 litres.

##### Métabolisme et excrétion

La phénytoïne formée après administration de fosphénytoïne est largement métabolisée dans le foie et excrétée dans les urines principalement sous forme de 5-(p-hydroxy-phényl)-5-phénylhydantoïne et de son glucuronide; on ne retrouve que peu de phénytoïne inchangée dans les urines (1 à 5% de la dose de fosphénytoïne). Le métabolisme hépatique de la phénytoïne est saturable et, après administration de doses IV uniques de 400 à 1200 mg d'EP de fosphénytoïne, les surfaces sous la courbe (SSC) de phénytoïne totale et libre augmentent de façon non proportionnelle à la dose. Les demi-vies moyennes de la phénytoïne totale (12,0 à 28,9 heures) après administration de fosphénytoïne à ces doses sont similaires à celles obtenues après administration parentérale de doses identiques de phénytoïne et ont tendance à augmenter avec l'augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

#### Caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients

##### Patients présentant des maladies rénales ou hépatiques

La biotransformation de la fosphénytoïne en phénytoïne est accélérée en cas de maladie rénale ou hépatique en raison de la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques secondaire à l'hypoalbuminémie qui accompagne ces maladies. Le degré de conversion en phénytoïne n'est pas affecté. En cas de perturbation de la fonction hépatique, le métabolisme de la phénytoïne peut être réduit aboutissant à une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

##### Patients âgés

L'âge du patient n'a pas d'incidence notable sur la pharmacocinétique de la fosphénytoïne. 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) (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

## Sexe

Le sexe du patient n'a pas d'incidence notable sur la pharmacocinétique de la fosphénytoïne ou de la phénytoïne.

## Enfants

Des données limitées chez des enfants de 5 à 10 ans traités par fosphénytoïne ont montré que les courbes des concentrations de fosphénytoïne et de phénytoïne en fonction du temps étaient analogues à celles d'adultes traités par des doses comparables (en mg d'EP/kg).

## DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

La toxicité systémique de la fosphénytoïne est similaire, qualitativement et quantitativement, à celle de la phénytoïne pour une exposition comparable.

Il n'existe pas d'études concernant le potentiel carcinogène de la fosphénytoïne. Comme la fosphénytoïne est une pro-drogue de la phénytoïne, on peut extrapoler les données des études de carcinogénèse de la phénytoïne. Les études de carcinogénèse chez la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires à des concentrations plasmatiques de phénytoïne proches de la marge thérapeutique. Des études similaires chez les rats ont montré une augmentation inconstante des tumeurs hépatocellulaires. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Les études de génotoxicité ont montré que la fosphénytoïne 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*. Dans la descendance des rats femelles traitées par fosphénytoïne avant et pendant l'accouplement, la gestation et l'allaitement, on a observé une toxicité fœtale, des effets toxiques sur le développement et une tératogénicité. On n'a pas noté d'anomalies du développement dans la descendance des lapines qui ont reçu de la fosphénytoïne pendant la gestation, mais des malformations ont été observées dans la descendance quand les lapines ont reçu de la phénytoïne pendant la gestation. Les effets périnataux/post-nataux observés chez les rats ont été une diminution de la croissance chez la progéniture et un impact sur le comportement. La fosphénytoïne n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles. Chez les femelles, on a observé une modification des cycles œstraux, une prolongation de la gestation et un retard de l'accouplement.

L'irritation locale après administration IV, IM ou péri-veineuse accidentelle a été moins sévère avec la fosphénytoïne qu'avec la phénytoïne. Elle a été généralement comparable à celle observée après injection de l'excipient. Il n'y a pas eu d'études visant à déterminer si la fosphénytoïne peut induire une irritation intra-artérielle.

## DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables, trométamol, acide chlorhydrique (pour ajuster le pH).

### INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans dans la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

### DURÉE DE CONSERVATION

2 ans.

### PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température comprise entre +2 et +8°C (au réfrigérateur).

Le produit non dilué peut être conservé à une température comprise entre +8°C et +25°C pendant 24h maximum.

### NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

2 ml en flacon (verre de type I clair non traité de 5 ml) doté d'un bouchon

enrobé de Fluorotec et d'une capsule en aluminium avec un bouchon « flip-off »; boîte de 5, 10, 25 et 10 boîtes de 5.

10 ml en flacon (verre de type I clair non traité de 10 ml) doté d'un bouchon enrobé de Fluorotec et d'une capsule en aluminium avec un bouchon « flip-off »; boîte de 5, 10 et 5 boîtes de 5.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION

Avant la perfusion, diluer le produit jusqu'à une concentration comprise entre 1,5 et 25 mg d'EP/ml, en utilisant une solution de glucose à 5% ou une solution de sérum physiologique injectable à 0,9%. Voir la rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations relatives à la dilution.

Après dilution, le produit doit être utilisé immédiatement.

À usage unique. Après ouverture, le produit non utilisé devra être jeté.

Ne pas utiliser de flacon contenant des particules.

## TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25, avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris

## NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

34009 562 025 6 0 : 2 ml en flacon (verre) ; boîte de 5.

34009 562 026 2 1 : 2 ml en flacon (verre) ; boîte de 10.

34009 561 094 4 9 : 2 ml en flacon (verre) ; boîte de 25.

34009 562 027 9 9 : 2 ml en flacon (verre) ; boîte de 10 boîtes de 5 (50 flacons).

34009 562 028 5 0 : 10 ml en flacon (verre) ; boîte de 5.

34009 561 095 0 0 : 10 ml en flacon (verre) ; boîte de 10.

34009 562 029 11 : 10 ml en flacon (verre) ; boîte de 5 boîtes de 5 (25 flacons).

## DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

6 août 1998/4 février 2008.

## DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

21 novembre 2016.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

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.

Agréé collectivités (boîte de 10 flacons de 10 ml, boîte de 25 flacons de 2 ml).

## EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KEOCYT

106, avenue Marx Dormoy, Immeuble Cap Sud, 92120 Montrouge

Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et au décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pouvez exercer ce droit auprès de Keocyt par email à l'adresse contact@keocyt.com ou par courrier à : Keocyt, 106 avenue Marx Dormoy, Immeuble Cap Sud, 92120 Montrouge.

Pour toute demande d'information médicale, réclamation qualité ou déclaration de Pharmacovigilance, contactez le 01 42 31 07 10.