

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phénytoïne ..... 100 mg  
Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : amidon de blé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Epilepsie.

Chez l'adulte :

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique:
- traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.
- traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant :

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique:
- traitement des épilepsies généralisées: crises tonico-cloniques.
- traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Traitement de la névralgie du trijumeau.

## 4.2. Posologie et mode d'administration

Il convient d'établir la posologie de DI-HYDAN et de la modifier s'il y a lieu en tenant compte des effets observés, de la tolérance propre à chaque malade et si possible des taux sanguins.

Adultes :

2 à 6 mg /kg et par jour en 1 ou 2 prises.

La dose usuelle moyenne est de 3 comprimés par jour.

La dose de 5 à 6 comprimés, parfois nécessaire, ne sera jamais dépassée.

Enfants :

3 à 8 mg/kg et par jour en 1 ou 2 prises.

De 5 à 10 ans, 1 à 2 comprimés en traitement d'attaque, puis il conviendra de déterminer la posologie appropriée.

Très jeunes enfants: la dose initiale sera d'un 1/2 comprimé deux fois par jour, puis adaptée en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Le comprimé doit être écrasé avant administration.

## 4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE prescrit dans le cas suivant:

- Hypersensibilité à la phénytoïne, aux dérivés de l'hydantoïne, ou à l'un des constituants du produit.
- En association avec cobicistat, daclatasvir, dasabuvir, délamanid, isavuconazole, lédipasvir, luradison, millepertuis, ombitasvir + paritaprèvir, rilpivirine, télaprèvir.
- Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Eviter l'arrêt brutal du traitement: à doses antiépileptiques efficaces, possibilité de crises convulsives et d'état de mal surtout en cas d'éthylisme surajouté.

La phénytoïne n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées.

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.

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 ;

- 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 DI-HYDAN 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.

### **Risque suicidaire**

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des AEs dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des AEs 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 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, un rash, 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 anticonvulsivants pendant 3 mois ou plus. Si ces signes et symptômes apparaissent, le patient doit être examiné immédiatement. L'administration de phénytoïne doit être immédiatement interrompue en cas de suspicion de syndrome DRESS.

Ce syndrome rare, dont le mécanisme mal connu pourrait faire intervenir le polymorphisme génétique attaché au CYP 450. 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. Le syndrome est plus sévère chez les individus déjà sensibilisés.

### **Réactions cutanées graves :**

Des syndromes de Stevens-Johnson (SSJ), des dermatites exfoliatives et des nécrolyses épidermiques toxiques (NET ou syndrome de Lyell) menaçant le pronostic vital ont été rapportés

avec la phénytoïne. 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.

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

Si des symptômes ou des signes de SSJ ou de NET (comme par exemple la survenue progressive d'un rash avec le plus souvent des cloques ou des lésions de la muqueuse, fièvre ou autres signes d'hypersensibilité tels que prurit) apparaissent, le traitement doit être arrêté. 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.

Un diagnostic précoce et un arrêt immédiat de tout médicament suspect ont démontré les meilleurs résultats dans la prise en charge du SSJ et de la NET. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Le HLA-B\* 1502, une variante héréditaire du gène HLA B, peut être associé à un facteur de risque de développer un syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, chez les sujets d'origine chinoise ou thaïlandaise suivant un traitement par carbamazépine ou phénytoïne. Chez les patients connus pour être HLA-B\* 1502, la phénytoïne ne sera utilisée que s'il est estimé que les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Dans la population caucasienne et japonaise, la fréquence de l'allèle HLA-B\* 1502 est extrêmement faible, il n'est en conséquence pour le moment pas possible de conclure sur un éventuel risque. Aucune information adéquate sur les risques dans les autres populations n'est disponible pour le moment.

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.

### **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. Une diminution posologique de la phénytoïne est indiquée si les taux sériques sont excessifs, si les symptômes persistent, le traitement sous phénytoïne doit être arrêté.

### **Liées aux excipients :**

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

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

La phénytoïne est un inducteur enzymatique, susceptible d'interagir avec les médicaments ayant un métabolisme hépatique par augmentation ou diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments ou de la phénytoïne.

### Associations contre-indiquées

#### **+ Cobicistat**

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

#### **+ Daclatasvir**

Diminution des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.

#### **+ Dasabuvir**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par la phénytoïne.

#### **+ Delamanid**

Diminution des concentrations plasmatiques de delamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne.

#### **+ 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.

#### **+ Lurasidone**

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

#### **+ 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 par l'inducteur.

#### **+ Telaprevir**

Risque de diminution très importante des concentrations de telaprevir.

### Associations déconseillées

#### **+ Abiraterone**

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

#### **+ Apixaban**

Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban par la phénytoïne, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

#### **+ Aprepitant**

Risque de diminution très importante des concentrations plasmatiques d'aprepitant.

#### **+ Bedaquiline**

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

#### **+ Boceprevir**

Risque de diminution très importante des concentrations plasmatiques de boceprevir.

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

#### **+ Bosentan**

Risque de diminution très importante des concentrations plasmatiques de bosentan.

#### **+ Cimetidine ? 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 cimetidine et après son arrêt.

#### **+ Clozapine**

Risque d'inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie de la clozapine durant le traitement par la phénytoïne.

#### **+ Cytotoxiques**

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique ou bien risque de majoration de la neurotoxicité (busulfan, ifosfamide) ou de perte d'efficacité du cytotoxique (etoposide, tenoposide) par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique 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 de surdosage en particulier neurologiques (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.

#### **+ Dolutegravir (en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase)**

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

#### **+ Droneradone**

Diminution importante des concentrations plasmatiques de dronedarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.

#### **+ Eribuline**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques d'eribuline par l'inducteur.

#### **+ Estroprogestatifs contraceptifs**

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

#### **+ 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 par l'anticonvulsivant.

#### **+ 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.

#### **+ 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.

#### **+ Mianserine**

Risque d'inefficacité de la mianserine.

#### **+ Nimodipine**

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

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, 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.

#### **+ 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.

#### **+ Quetiapine**

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de quetiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne, avec risque d'inefficacité.

#### **+ Ranolazine**

Risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.

#### **+ Regorafenib**

Diminution des concentrations plasmatiques de regorafenib 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 de l'antidépresseur.

#### **+ Simeprevir**

Diminution des concentrations plasmatiques de simeprevir 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 enzymatique.

#### **+ 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.

#### **+ Sulfaméthizol**

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.

#### **+ Telithromycine**

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

#### **+ Ticagrelor**

Diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrelor par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant, 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.

#### **+ Vemurafenib**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs, avec pour conséquence risque d'inefficacité.



### **+ Vismodegib**

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 par l'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**

Variation des concentrations plasmatiques de phénytoïne. De plus, risque de diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne. Augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie.

Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle de la posologie des deux antiépileptiques.

### **+ Albendazole**

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

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

### **+ Amiodarone**

Augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne avec signes de surdosage, en particulier neurologiques (diminution du métabolisme hépatique de la phénytoïne).

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie.

### **+ Androgènes**

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'inducteur et après son arrêt.

### **+ Antiarythmiques classe IA**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anti-arythmique par augmentation de son métabolisme hépatique.

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 anticoagulant oral 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.

#### **+ Ciprofloxacine**

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

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

#### **+ Clopidrogel**

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

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

#### **+ Clozapine**

Risque d'inefficacité du traitement antipsychotique (diminution des concentrations plasmatiques de clozapine par augmentation de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique et augmentation éventuelle de la posologie de la clozapine durant le traitement par la phénytoïne.

#### **+ Deferasirox**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de deferasirox.

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

#### **+ Diazepam**

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

Surveillance clinique et contrôlée des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

#### **+ Dolutegravir (en l'absence de résistance a la classe des inhibiteurs d'intégrase)**

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

Adaptation de la posologie de dolutegravir 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.

#### **+ Fluoxetine**

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. Adaptation si besoin de la posologie pendant le traitement par l'antidépresseur et après son arrêt.

#### **+ Fluvoxamine**

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. Adaptation si besoin de la posologie pendant le traitement par l'antidépresseur 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 si besoin de la posologie de la phénytoïne pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

#### **+ Furosemide**

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 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.

#### **+ Inhibiteur de protéases boostes (par ritonavir ou autre)**

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.

#### **+ Itraconazole**

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole.

Surveillance clinique. Si possible, dosage plasmatique de l'itraconazole et adaptation éventuellement de la posologie.

#### **+ 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.

#### **+ 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.

#### **+ Methadone**

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 metronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

#### **+ Metyrapone**

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

Doubler la dose de la metyrapone.

#### **+ Mexiletine**

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

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

#### **+ Miconazole**

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

Surveillance clinique étroite.

#### **+ Mineralocorticoïdes**

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 en cas de transplantation.

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

#### **+ Montelukast**

Risque de baisse de l'efficacité de montelukast 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.

#### **+ Nelfinavir**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de la phénytoïne par augmentation de son métabolisme hépatique par le nelfinavir.

Surveillance clinique et biologique. Adaptation éventuelle de la posologie de la phénytoïne pendant le traitement par nelfinavir.

#### **+ 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.

#### **+ Propafenone**

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

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

#### **+ Quinine**

Risque de perte de l'efficacité par 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 stiripentol.

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.

### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Bortezomib**

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

#### **+ Cabazitaxel**

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

#### **+ Carbamazepine**

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

Prudence dans l'interprétation des concentrations plasmatiques.

#### **+ Docetaxel**

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

#### **+ Irinotecan**

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

#### **+ Midazolam**

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

#### **+ Perampanel**

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

#### **+ Phénobarbital, (et par extrapolation primidone)**

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

En cas de traitement antérieur par la phénytoïne et adjonction de phénobarbital ou de primidone, variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont le plus souvent diminuées (augmentation du métabolisme) sans que cette diminution affecte défavorablement l'activité anticonvulsivant. A l'arrêt du phénobarbital ou de la primidone, possibilité d'effets toxiques de la phénytoïne ;

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 de l'absence de grossesse et on l'informerá du risque en cas d'exposition 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 DI-HYDAN 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 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 et est, en particulier, plus important si la polythérapie inclut le valproate.

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, en particulier 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), des malformations cardiovasculaires. Par ailleurs, des cas d'hypospadias ont également été rapportés.

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.

- 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.

La phénytoïne traverse le placenta et les concentrations dans 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 :

- Il est recommandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes ;
- En cas d'instauration d'un traitement par phénytoïne :
  - on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte ;
  - 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 1 mois après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique de la phénytoïne, le traitement par DI-HYDAN 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 ré-évaluation, 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. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement / Chez le nouveau-né :

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques ont pu provoquer chez le nouveau-né de mère traitée :

- Un syndrome hémorragique 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.
- 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 et une prise en charge adaptée doit être mise en place au plus tôt en cas de nécessité.

## **Allaitement**

Il n'existe pas de données concernant le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'administrer ce médicament chez la femme qui allaite.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines, sur les risques de vertiges, troubles visuels, ataxie, confusion mentale, syndrome cérébello-vestibulaire, pouvant être attachés à l'utilisation de la phénytoïne.

### **4.8. Effets indésirables**

Les fréquences de survenu des effets indésirables ci-dessous sont définies par la convention selon MedDRA. Ainsi très fréquent = touchant plus de 1 utilisateur sur 10 (soit >10%), fréquent = de 1 à 10 utilisateurs sur 100 (soit >1% et <10%), peu fréquent = de 1 à 10 utilisateurs sur 1000 (soit >0.1% et <1%), rare = de 1 à 10 utilisateurs sur 10000 (soit >0.01% et <0.1%), très rare = moins de 1 utilisateur sur 10000 (soit <0.01%), fréquence indéterminée = les données disponibles ne permettent aucune estimation.

#### **Affections du système immunitaire :**

- Fréquence indéterminée : Un syndrome d'hypersensibilité.
- 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 gastro-intestinales :**

- Fréquence indéterminée : nausées, vomissements.

#### **Affections du système nerveux :**

- Fréquence indéterminée : vertiges, troubles visuels, ataxie, confusion mentale, syndrome cérébello-vestibulaire ;
- Des cas d'atrophie cérébelleuse ont été rapportés et semblent plus fréquents en cas d'exposition prolongée et/ou à des concentrations élevées.

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

- Rare : thrombocytopénie, granulocytopénie, agranulocytose, pancytopénie, anémie mégalo-blastique;
- Fréquence indéterminée : adénopathies pseudo-lymphomateuses.

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

- Très fréquent : hypertrophie gingivale ;
- Fréquent : rash cutané ;
- Peu fréquent : éruption. D'autres formes plus graves et rares incluaient des bulles, des dermatites purpuriques et exfoliatives, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir rubrique 4.4) ;
- Rare : urticaires ;
- Fréquence indéterminée : hirsutisme, érythèmes polymorphes, pigmentations brunes du visage et du cou, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4) ;

## **Affections musculo-squelettiques et systémiques :**

- Fréquence indéterminée : cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez des patients traités à long terme par la phénytoïne, syndrome lupique.

## **Affections hépatobiliaires :**

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, ictères cholestatiques.

## **Affections congénitales, familiales et génétiques :**

- Fréquence indéterminée : malformations congénitales, autres anomalies du développement (voir rubriques 4.4 et 4.6).

## **Investigations**

- Fréquence indéterminée : hyperglycémie.

## **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.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

### 4.9. Surdosage

## **Symptômes**

Troubles digestifs, nystagmus, ataxie, dysarthrie, coma, hypotension et mort par défaillance respiratoire et apnée. Des cas de dysfonction cérébelleuse et d'atrophie cérébelleuse

irréversibles ont été rapportés.

## **Traitement**

Evacuation du toxique si possible et traitement symptomatique.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

##### **ANTIEPILEPTIQUES : code ATC : N03AB02**

Anti- convulsivant

Diminue l'automatisme sans altérer la vitesse de conduction. Raccourcit les périodes réfractaires.

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La phénytoïne est rapidement absorbée au niveau intestinal.

Les concentrations plasmatiques efficaces sont généralement de 5 à 12 mg/l chez l'adulte et de 10 à 20 mg/l chez l'enfant.

La demi-vie est de 24 à 48 heures; l'état stationnaire n'est atteint qu'après 8 à 20 jours.

Chez l'insuffisant rénal, du fait d'une liaison réduite aux protéines plasmatiques, les effets peuvent être obtenus pour des concentrations totales plus basses que chez le sujet normal.

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 excrétés dans la bile, sont réabsorbés et éliminés par voie urinaire.

#### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non renseignée.

### **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

#### **6.1. Liste des excipients**

D-Mannitol, amidon de blé, polyvidone excipient, stéarate de magnésium.

#### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

#### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

60 comprimés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PVDC).

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**EFISCIENS LIMITED**  
MARINA SUITE BUILDING  
189 MARINA STREET ? SUITE 10  
PTA 9041 ? PIETA  
MALTE

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

- 34009 303 030 3 0 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium-PVC/PVDC).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **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.