ANSM - Mis à jour le : 02/07/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GARDENAL 100 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phénobarbital ..... 100 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : amidon de blé (contenant du gluten) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

L'efficacité du médicament ne peut être jugée qu'après 15 jours de traitement. Il en sera de même pour toute modification de la posologie.

Lorsque la clinique le justifie, contrôler la barbitémie en effectuant le prélèvement de préférence le matin (en général 65 à 130 µmol/l chez l'adulte soit 15 à 30 mg/l chez l'adulte et 85 µmol/l soit 20 mg/l chez l'enfant).

Enfants (selon le poids)

- Inférieur à 20 kg : 5 mg/kg par jour,
- Entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg par jour,
- Au-dessus de 30 kg : 2 à 3 mg/kg par jour,

en une ou deux prises.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé sera écrasé et mélangé aux aliments avant administration en raison du risque de fausse route.

Adultes

2 à 3 mg/kg par jour.
Une seule prise par jour au coucher (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Porphyries.
- Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Traitement par le cobicistat, la rilpivirine, le télaprévir, l'acide cholique, le délamanid, le daclatasvir, le dasabuvir, l'ombitasvir-paritaprévir, le lédipasvir, le sofosbuvir ou le voriconazole (voir rubrique 4.5).
- En association avec le millepertuis.
- 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

Mises en garde spéciales

Le phénobarbital 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 le

phénobarbital, 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.

La prise prolongée de phénobarbital (100 mg par jour pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance. Dans le cas où le patient devrait arrêter le traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie. Comme avec tout antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition des crises et un état de mal, surtout en cas d'éthylisme surajouté.

Risque suicidaire

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

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 d'idées et de comportements suicidaires.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell), le syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) ont été rapportées avec un traitement par le phénobarbital.

Les patients doivent être informés des signes et des symptômes des atteintes cutanées graves et être étroitement surveillés. Le risque de survenue de SJS ou de NET est plus important au cours des premières semaines de traitement.

Le traitement doit être interrompu dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre manifestation d'hypersensibilité cutanée.

Un diagnostic précoce et l’arrêt immédiat de tout médicament suspect conduit à de meilleurs résultats dans la prise en charge du SJS ou de la NET. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si un patient développe un SJS ou une NET sous phénobarbital, le phénobarbital ne doit plus jamais être pris par ce patient.

Femmes en âge de procréer

Le phénobarbital peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'exposition prénatale au phénobarbital peut augmenter le risque de malformations congénitales majeures d'environ 2 à 3 fois par rapport au risque de base de malformations congénitales majeures dans la population générale (qui est de 2 à 3 %) (voir rubrique 4.6).

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer à moins que le bénéfice potentiel ne soit jugé supérieur aux risques après évaluation des autres options thérapeutiques appropriées. Les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées du risque potentiel pour le fœtus si elles prennent du phénobarbital pendant la grossesse.

Un test de grossesse pour écarter la possibilité d'une grossesse doit être considéré avant d’instaurer un traitement par phénobarbital chez les femmes en âge de procréer.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 2 mois après la dernière prise. En raison de l'induction enzymatique, le phénobarbital peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes contraceptives (voir rubriques 4.5 et 4.6).
Il est recommandé aux femmes qui envisagent une grossesse de consulter préalablement leur médecin afin que des conseils adaptés puissent leur être fournis et que d'autres options de traitement appropriées, voire un arrêt du phénobarbital, puissent être discutées avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.
Il est conseillé aux femmes en âge de procréer de contacter immédiatement leur médecin si elles deviennent enceintes ou pensent qu'elles pourraient l'être pendant le traitement par phénobarbital.
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 phénobarbital, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Liées aux excipients

Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque.

Un comprimé ne contient pas plus de 10 microgrammes de gluten.

Les patients avec une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 4.3).

Précautions d'emploi

L'administration de phénobarbital doit être interrompue en cas de manifestations d'hypersensibilité ou de troubles hépatiques.

Diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques (surveillance biologique, car risque d'encéphalopathie hépatique), les sujets âgés et les éthyliques.

L'absorption de boissons alcoolisées est fortement déconseillée pendant le traitement (potentialisation réciproque).

Chez l'enfant soumis au traitement par le phénobarbital au long cours, adjonction d'un traitement prophylactique du rachitisme : vitamine D2 (1200 à 2000 UI/jour) ou 25-OH-vitamine D3.

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

Les inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital ont la propriété d'activer considérablement certaines voies métaboliques hépatiques par induction enzymatique. Associés à des médicaments fortement métabolisés au niveau du foie, ils sont, de ce fait, en mesure d'en modifier les concentrations plasmatiques. Il peut s'ensuivre, dans la majorité des cas, une moindre activité des médicaments associés à l'inducteur enzymatique, voire la formation de métabolites toxiques.

Les inducteurs enzymatiques à l'origine d'interactions cliniquement pertinentes sont notamment représentés par certains antiépileptiques, certains antituberculeux et antirétroviraux et le millepertuis (pour ce dernier, se reporter aux interactions qui lui sont propres).

Les médicaments dont l'efficacité peut être altérée sont nombreux : immunosuppresseurs, œstroprogestatifs et progestatifs, inhibiteurs de protéase, anticoagulants, oraux, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, antagonistes du calcium, isoniazide, théophylline, etc

Associations contre-indiquées

+ Acide cholique

Effet antagoniste du phénobarbital.

+ Cobicistat

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

+ Daclatasvir

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

+ Dasabuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par l’inducteur enzymatique.

+ Délamanid

Diminution des concentrations plasmatiques de délamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par l’inducteur enzymatique.

+ Lédipasvir

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

+ Ombitasvir-paritaprévir

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

+ Rilpivirine

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

+ Télaprévir

Risque de diminution très importante des concentrations de télaprévir.

+ Sofosbuvir

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

+ Voriconazole

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

+ Millepertuis

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

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du phénobarbital. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Œstroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) (voir rubrique 4.6)

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

Utiliser de préférence une méthode alternative contraceptive, pendant la durée de l'association et les deux cycles suivants (voir rubrique 4.6).

+ Lopinavir, ritonavir, bocéprévir

Risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.

+ Abiratérone

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

+ Apixaban

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

+ Aprépitant

Risque de diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

+ Bédaquiline

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

+ Bosentan

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.

+ Dabigatran

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

+ Dolutégravir

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

+ Dronédarone

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

+ Eribuline

Risque de diminution des concentrations plasmatiques d’éribuline par l’inducteur enzymatique.

+ Fentanyl

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant. Préférer un autre morphinique.

+ Ifosfamide

Risque de majoration de la neurotoxicité de l’ifosfamide par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital.

+ Itraconazole

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

+ Ivacaftor

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

+ Inhibiteurs des tyrosine kinases (axitinib, bosutinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafénib, sunitinib, vandétanib)

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

+ Macitentan

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

+ Miansérine

Risque d’inefficacité de la miansérine.

+ Nimodipine

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

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

+ Praziquantel

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

+ Quétiapine

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

+ Ranolazine

Risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.

+ Régorafénib

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

+ Sertraline

Risque d’inefficacité du traitement antidépresseur.

+ Siméprévir

Diminution des concentrations plasmatiques de siméprévir par augmentation de son métabolisme hépatique par l’inducteur enzymatique.

+ Télithromycine

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

+ Ticagrélor

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

+ Ulipristal

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

+ Vémurafénib

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

+ Vismodégib

Risque de diminution significative des concentrations plasmatiques de vismodégib par augmentation de son métabolisme hépatique par l’inducteur enzymatique.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Valproate, et par extrapolation divalproate et valpromide

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital, avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique, le plus souvent chez les enfants. De plus, diminution des concentrations plasmatiques de valproate et augmentation des métabolites du valproate et des taux d’ammonium (hyperammoniémie), avec risque accru d’encéphalopathie, par augmentation

de son métabolisme hépatique par le phénobarbital.

Surveillance clinique et biologique régulière.

Réduction immédiate des doses de phénobarbital, dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler les concentrations plasmatiques des deux antiépileptiques ou de l'antiépileptique et du thymorégulateur. Les patients traités en association avec le valproate et le phénobarbital doivent être surveillés pour détecter des signes d'hyperammoniémie. Dans la moitié des cas rapportés, l'hyperammoniémie était asymptomatique et n'entrainait pas nécessairement d'encéphalopathie clinique.

+ Albendazole

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

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

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)

Risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur enzymatique.

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

+ Androgènes (androstanolone, norethandrolone, testostérone)

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

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

+ Antagonistes du calcium (dihydropyridines, bépridil, diltiazem, vérapamil)

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 enzymatique et après son arrêt.

+ Antiarythmiques de classe IA (disopyramide, hydroquinidine, quinidine)

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

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

+ Antivitamines K

Diminution (ou rarement, une augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'antivitamine K.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K, pendant le traitement par le phénobarbital et 8 jours après son arrêt.

+ Antidépresseurs imipraminiques

Les antidépresseurs imipraminiques favorisent la survenue de crises convulsives généralisées. Surveillance clinique et augmentation éventuelle des doses d'antiépileptiques.

+ Cénobamate

Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de cénobamate à raison de 200 mg/jour et de phénobarbital à raison de 90 mg/jour n'a pas engendré de changements cliniquement significatifs de l'exposition au cénobamate, mais a entraîné une

augmentation de l’exposition au phénobarbital (augmentation de la Cmax de 34 % et de l’ASC de 37 %). Aucun ajustement de la dose de cénobamate n’est nécessaire. Les concentrations de phénobarbital doivent être surveillées pendant l’augmentation progressive de la dose de cénobamate. En fonction de la réponse individuelle, il peut être nécessaire de réduire la dose de phénobarbital.

+ Immunosuppresseurs : ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, sirolimus

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

Les concentrations plasmatiques doivent être surveillées.

+ Corticoïdes (gluco-, minéralo-)

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

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

+ Déférasirox

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox. Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par l’inducteur enzymatique. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.

+ Digitoxine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine (augmentation de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt du phénobarbital ou bien préférer la digoxine, moins métabolisée par le foie.

+ Dihydropyridines

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

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

+ Disopyramide

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique (augmentation de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de disopyramide. Si besoin, adaptation de la posologie du disopyramide pendant le traitement par le phénobarbital et après son arrêt.

+ Doxycycline

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

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

+ Œstrogènes (voies orale, transdermique et nasale) et progestatifs (non contraceptifs)

Diminution de l'efficacité de l'œstrogène ou du progestatif.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'œstrogène ou du progestatif pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

+ Felbamate

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du felbamate et augmentation des concentrations plasmatiques du phénobarbital, avec risque de surdosage.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques de phénobarbital avec adaptation posologique si besoin.

+ Folates

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

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques, et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie du phénobarbital pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

+ Hormones thyroïdiennes

Par extrapolation d'autres inducteurs bien caractérisés :

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 enzymatique 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.

+ Hydroquinidine, quinidine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des quinidiniques (augmentation du 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 enzymatique et après son arrêt.

+ Ivabradine

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

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

+ Méthadone

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Par ailleurs, diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition de syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique régulière et adaptation de la posologie de la méthadone.

+ Maraviroc

En l'absence de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, diminution des concentrations de maraviroc par l'inducteur enzymatique. La dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour dans cette situation.

+ Métronidazole

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

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

+ Montélukast

Risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique.

+ 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.

+ Propafénone

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

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

+ Quinine

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

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

+ Saquinavir

Risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique inducteur enzymatique, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique par le stiripentol.

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

+ Théophylline (base et sels) et aminophylline

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

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

+ Tiagabine

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

Une augmentation de la posologie de la tiagabine peut s'avérer nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Amitriptyline/Amitriptylinoxide

Réduction possible de la concentration plasmatique d’amitriptyline/amitriptylinoxide.

+ Anticancéreux

L’association de phénobarbital et d’anticancéreux métabolisés via les enzymes (cytochrome P-450 et UDP glycosyltransférases) peut induire un risque de diminution de l’exposition aux anticancéreux.

+ Antiépileptiques : lamotrigine

L’association de phénobarbital et de lamotrigine peut induire une diminution de l’efficacité et une toxicité hématologique comme une leucopénie et une thrombocytopénie.

+ Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ;

anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple, méprobamate), des hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; autres : baclofène, thalidomide

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines :

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Bortézomib, cabazitaxel, docétaxel

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

+ Carbamazépine (à prendre en compte, en particulier pour l'interprétation des concentrations plasmatiques)

Diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale. Prudence quant à l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ Irinotécan

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

+ Métoprolol, propranolol (à prendre en compte, pour ces bêtabloquants éliminés essentiellement par biotransformation hépatique).

Diminution des concentrations plasmatiques de ces bêtabloquants avec réduction de leurs effets cliniques (accélération de leur métabolisme hépatique).

+ Midazolam

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

+ Phénytoïne (et par extrapolation, forsphénytoïne)

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

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

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

b) quelquefois les concentrations de phénytoïne peuvent être augmentées (inhibition du métabolisme par compétition).

+ Pérampanel

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

+ Procarbazine

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

+ Propranolol

Diminution des concentrations plasmatiques du propranolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).

+ Rivaroxaban

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, à moins que le bénéfice potentiel ne soit jugé supérieur aux risques après une évaluation attentive des autres options thérapeutiques appropriées (voir sous-rubriques *Malformations congénitales* et *Troubles neurodéveloppementaux*).

Un test de grossesse pour écarter la possibilité d'une grossesse doit être considéré avant d'instaurer un traitement par phénobarbital chez les femmes en âge de procréer.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 2 mois après la dernière prise. En raison de l'induction enzymatique, le phénobarbital peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes contraceptives pendant le traitement par phénobarbital, par exemple deux formes complémentaires de contraception dont une méthode barrière, un contraceptif oral contenant des doses plus élevées d'œstrogènes ou un dispositif intra-utérin non hormonal (voir rubrique 4.5).

Les femmes en âge de procréer doivent être informées et comprendre le risque de danger pour le fœtus associé à l'utilisation de phénobarbital pendant la grossesse et l'importance de planifier une grossesse.

Les femmes qui envisagent une grossesse doivent être informées qu'elles doivent consulter préalablement leur médecin afin qu'un avis médical spécialisé puisse leur être fourni et que d'autres options de traitement appropriées puissent être discutées avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Le traitement antiépileptique doit être réévalué régulièrement et plus particulièrement lorsqu'une femme envisage une grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent contacter immédiatement leur médecin si elles deviennent enceintes ou pensent qu'elles pourraient l'être pendant leur traitement par phénobarbital.

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

Un avis médical spécialisé concernant les risques potentiels pour le fœtus causés à la fois par les convulsions et le traitement antiépileptique doit être donné à toutes les femmes en âge de procréer prenant un traitement antiépileptique, et en particulier aux femmes qui envisagent une grossesse et aux femmes enceintes.

La monothérapie est préférable pour le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse dans la mesure du possible, car une polythérapie antiépileptique pourrait être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales que la monothérapie, selon les médicaments antiépileptiques associés.

L'arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner des convulsions pouvant avoir des conséquences graves pour la femme et l'enfant à naître.

Risque lié au phénobarbital

Le phénobarbital traverse le placenta chez l'être humain. Les concentrations maternelles et néonatales sont similaires.

Des études animales (données de la littérature) ont montré une toxicité sur la reproduction chez les rongeurs (voir rubrique 5.3).

Malformations congénitales :

Les données de méta-analyse et d'études observationnelles ont montré un risque de malformations congénitales majeures environ 2 à 3 fois plus élevé que le risque de base de malformations congénitales majeures dans la population générale (qui est de 2 à 3 %). Le risque dépend de la dose ; cependant, aucune dose ne s'est avérée sans risque. Le phénobarbital en monothérapie est associé à un risque accru de malformations congénitales majeures, y compris les fentes labiales et palatines et les malformations cardiovasculaires. D'autres malformations impliquant divers systèmes de l'organisme, notamment des cas d'hypospadias, des caractéristiques faciales dysmorphiques, des effets sur le tube neural, une dysmorphie crâniofaciale (microcéphalie) et des malformations des doigts ont également été rapportées.

Les données d'une étude de registres suggèrent une augmentation du risque de naissance de nourrissons avec un poids et une taille corporelle inférieurs à ceux attendus en rapport avec l'âge gestationnel, comparé à la lamotrigine prise en monothérapie.

Troubles neurodéveloppementaux :

Des troubles neurodéveloppementaux ont été rapportés chez des enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse. Les résultats des études relatives au risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse sont contradictoires et un risque ne peut être exclu. Des études précliniques ont également rapporté des effets indésirables neurodéveloppementaux (voir rubrique 5.3). Le phénobarbital ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel ne soit jugé supérieur aux risques après évaluation des autres options thérapeutiques appropriées.

Si, après réévaluation du traitement par phénobarbital, aucune autre option thérapeutique ne convient, la dose efficace la plus faible de phénobarbital doit être administrée. Un contrôle régulier des concentrations plasmatiques est recommandé pour ajuster la posologie. La femme doit disposer de toutes les informations disponibles et comprendre les risques liés à l'utilisation du phénobarbital pendant la grossesse.

Les patientes prenant du phénobarbital doivent recevoir un supplément adéquat d'acide folique avant la conception et pendant la grossesse. Il a été rapporté que certains médicaments antiépileptiques, tels que le phénobarbital, diminuent les taux sériques de folates. Cette carence peut contribuer à l'incidence accrue de malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées.

Par conséquent, pour les femmes exposées au phénobarbital qui planifient une grossesse ou qui sont enceintes, une supplémentation en acide folique peut être proposée à la posologie de 5 mg/j à partir du moment où la femme planifie une grossesse et jusqu'à 2 mois après la date de conception.

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.

<u>Avant l'accouchement/Chez le nouveau-né</u> :

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent parfois 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 dans le mois précédant

l'accouchement et l'administration de vitamine K1 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 de la mère en vitamine D au cours du 3ème trimestre semble pouvoir prévenir.

- Lorsque le phénobarbital est utilisé au cours du troisième trimestre de la grossesse, des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né, notamment une sédation, une hypotonie et un trouble de la succion.

- Rarement : un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace).

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

L'allaitement est déconseillé, car un risque de sédation pourrait entraîner des difficultés de succion à l'origine d'une mauvaise courbe pondérale dans la période immédiatement néonatale.

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

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi du phénobarbital.

4.8. Effets indésirables

La classification des événements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : Très fréquent (? 10 %) ; Fréquent (?1 % - 10 %) ; Peu fréquent (? 0,1 % - 1 %) ; Rare (? 0,01 % - 0,1 %) ; Très rare (0,01 %) ; Indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

Affections du système nerveux

- Fréquent : somnolence (réveil difficile avec parfois des difficultés pour articuler), troubles cognitifs, atteinte de la mémoire.

- Peu fréquent : troubles de la coordination et de l'équilibre, vertiges, céphalées.

- Rare : perturbation de l'attention.

- Fréquence indéterminée : dyskinésie.

Affections psychiatriques

- Fréquent : anomalies du comportement, agitation, agression.

- Peu fréquent : troubles de l'humeur, troubles du sommeil/insomnie.

- Fréquence indéterminée : syndrome de dépendance.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquent : dermatite allergique (en particulier, éruptions maculo-papuleuses morbiliformes ou scarlatiniformes).

- Fréquence indéterminée :

    - érythème pigmenté fixe,

    - possibles réactions cutanées graves telles que des cas extrêmement rares de nécrolyse épidermique toxique (NET), de syndrome de Stevens-Johnson (SJS), de dermatite exfoliatrice (voir rubrique 4.4),

    - réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) (voir rubrique 4.4).

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

Affections hépatobiliaires

- Fréquent : augmentation des gammaglutamyltransférases, des transaminases et/ou des phosphatases alcalines.

- Fréquence indéterminée : hépatites.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Fréquent : rétraction de l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren).

- Peu fréquent : arthralgies (syndrome épaule-main ou rhumatisme gardénalique).

- Fréquence indéterminée :

    - rétraction de l'aponévrose plantaire (maladie de Ledderhose), induration des corps caverneux (maladie de Lapeyronie).

Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d’ostéopénie, d’ostéoporose et de fractures ont été rapportés chez des patients traités au long cours par GARDENAL. Le mode d’action de GARDENAL sur le métabolisme osseux n’est pas connu.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Fréquence indéterminée : pancytopénie, anémie aplasique, anémie par carence d'acide folique, agranulocytose, neutropénie leucopénie, thrombocytopénie.

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : nausées, vomissements.

Affections congénitales, familiales et génétiques

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

Les effets graves affectant les systèmes hépatique et/ou cutané ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Dans l'heure suivant la prise massive, surviennent : nausées, vomissements, céphalées, obnubilation, confusion mentale voire coma accompagné d'un syndrome neurovégétatif caractéristique (bradypnée irrégulière, encombrement trachéobronchique, hypotension artérielle).

Traitement : diurèse forcée, alcalinisation, assistance respiratoire, antibiothérapie, apport potassique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIEPILEPTIQUE ; code ATC : N03AA02

GARDENAL est constitué par du phénobarbital :

Le phénobarbital est un barbiturique. Il présente des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Environ 80 % du phénobarbital administré par la voie orale sont absorbés par le tractus gastro-intestinal ; le pic plasmatique est atteint en 8 heures environ chez l'adulte et en 4 heures environ chez l'enfant.

Le phénobarbital est partiellement lié aux protéines plasmatiques (50 % chez l'adulte et 60 % chez l'enfant).

La demi-vie plasmatique est de 50 à 140 h chez l'adulte et de 40 à 70 h chez l'enfant.

Elle augmente en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et chez le sujet âgé.

Le phénobarbital diffuse dans tout l'organisme, notamment dans le cerveau en raison de sa liposolubilité ; il traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

Il est à la fois métabolisé dans le foie (en un dérivé hydroxylé inactif, qui est ensuite glucuro ou sulfoconjugué) et excrété par le rein sous forme inchangée (d'autant plus que les urines sont alcalines).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études publiées ont rapporté des effets tératogènes (anomalies morphologiques) chez les rongeurs exposés au phénobarbital. La fente palatine est rapportée systématiquement dans toutes les études précliniques, mais d'autres malformations sont également rapportées (par exemple, hernie ombilicale, spina bifida, exencéphalie, omphalocèle associé à des côtes soudées) dans des études ou des espèces isolées.

De plus, bien que les données des études publiées ne concordent pas, le phénobarbital administré à des rats/souris pendant la gestation ou au début de la période postnatale a été associé à des effets indésirables neurodéveloppementaux, y compris des altérations de l'activité locomotrice, de la cognition et des modes d'apprentissage.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de pomme de terre, amidon de blé, dextrine blanche, stéarate de magnésium, carbonate de calcium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 100 ou 1000 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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

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

ATNAHS PHARMA FRANCE

43-47 AVENUE DE LA GRANDE ARMEE

75116 PARIS

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

- 34009 304 253 6 7 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 422 5 9 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 423 1 0 : 1000 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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