

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 40 mg/1 ml solution injectable
PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 100 mg/1 ml solution injectable
PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 200 mg/2 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le phénobarbital sodique.

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 40 mg/1 ml : Chaque ampoule de 1 ml contient 40 mg de phénobarbital sodique.

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 100 mg/1 ml : Chaque ampoule de 1 ml contient 100 mg de phénobarbital sodique.

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 200 mg/1 ml : Chaque ampoule de 2 ml contient 200 mg de phénobarbital sodique.

Excipients à effet notoire :

1 ml de solution contient 0,1 ml d'éthanol 96 % V/V et 0,68 ml de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (*Injection*).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'état de mal épileptique de l'adulte et l'enfant lorsque les benzodiazépines et/ou la phénytoïne ne donnent pas l'effet escompté.
- Traitement transitoire de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant pour remplacer le traitement oral lorsque la prise orale n'est pas possible :
 - Epilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
 - Epilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
- Traitement d'urgence d'une crise épileptique par voie intraveineuse.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie sera adaptée individuellement à chaque patient. Les recommandations sont les suivantes :

Adultes :

- État de mal épileptique : 200 - 600 mg par jour. L'effet maximal n'intervient que 30 minutes après l'application.
- Traitement pour remplacer l'administration orale : 1 - 3 mg/kg de poids corporel en deux prises par jour.
- Crise épileptique : 100 - 200 mg par voie IV LENTE, à répéter si nécessaire jusqu'à une dose

maximale de 600 mg par 24 heures.

Population pédiatrique :

- État de mal épileptique : dose initiale de 20 mg/kg suivie d'une dose de 2,5 à 5 mg/kg/jour (en 2 prises). L'effet maximal n'intervient que 30 minutes après l'application.
- Traitement pour remplacer l'administration orale : 2,5 – 5 mg/kg de poids corporel en 2 prises par jour.
- Crise épileptique : 15 - 20 mg/kg de poids corporel administré par voie IV en 10 à 15 minutes.

Mode d'administration

Destiné à la voie intramusculaire ou, dans les cas exceptionnels, à l'administration intraveineuse lente.

La vitesse d'injection par voie intraveineuse ne doit pas dépasser 50 à 60 mg par minute afin d'éviter une dépression respiratoire.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au phénobarbital ou aux barbituriques ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Porphyrie.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance rénale et hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- L'administration IV de phénobarbital peut provoquer une dépression respiratoire, en particulier lorsque la préparation est perfusée trop rapidement. Le phénobarbital ne doit pas être perfusé à une vitesse supérieure à 60 mg/min et les mesures de réanimation doivent être disponibles immédiatement.
- La prudence est de rigueur lors de l'administration de barbituriques chez les enfants et les patients gériatriques. Chez les enfants, ils peuvent provoquer une hyperactivité et une irritabilité et chez les personnes âgées des états d'agitation paradoxale et une confusion.
- En cas d'absences et de myoclonies, le phénobarbital n'est pas efficace.
- Le phénobarbital possède un potentiel de dépendance primaire, qui peut se développer déjà lors d'une administration quotidienne durant quelques semaines et ne concerne pas seulement une prise abusive de doses particulièrement élevées, mais également l'administration de doses thérapeutiques.
- Des réactions cutanées potentiellement mortelles, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportées avec l'utilisation de PHENOBARBITAL SODIUM STEROP.
- Les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés attentivement pour détecter toute réaction cutanée. Le risque le plus élevé de survenue de SSJ ou de NET se situe au cours des premières semaines de traitement.
- En cas d'apparition de symptômes ou de signes de SSJ ou NET (comme par exemple une éruption cutanée progressive souvent accompagnée de lésions bulleuses ou de lésions des muqueuses), le traitement avec PHENOBARBITAL SODIUM STEROP doit être interrompu.
- Les meilleurs résultats dans la prise en charge du SSJ et de la NET s'obtiennent grâce à un diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de l'administration de tout médicament suspect. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.
- Si le patient a développé un SSJ ou une NET suite à l'utilisation de PHENOBARBITAL

SODIUM STEROP, ce dernier ne doit en aucun cas être réadministré.

- L'administration par voie intraveineuse peut entraîner une hypotension artérielle, un choc et une apnée.
- Ce médicament contient 706 mg de propylène glycol par ml.
L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considéré au cas par cas.

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

- Ce médicament contient 78 mg d'alcool (éthanol) par ml.
1 ml de ce médicament est équivalent à 2 ml de bière ou 1 ml de vin.
La quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'avoir un effet chez les adultes et les adolescents, et est peu susceptible d'avoir un effet chez les enfants. Chez les jeunes enfants, certains effets peuvent survenir comme par exemple la somnolence.
L'alcool contenu dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.
Une dose de 300 mg de ce médicament (en utilisant les ampoules de 40mg/1ml) administrée à un enfant de 4 ans pesant 15 kg entrainerait une exposition à 38,8 mg/kg d'éthanol susceptible de provoquer une augmentation de l'alcoolémie d'environ 6,5 mg/100 ml.
À titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, le taux d'alcoolémie devrait être d'environ 50 mg/100 ml.
La co-administration de médicament contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

Femmes en âge de procréer

Le phénobarbital peut provoquer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 4.6). L'exposition prénatale au phénobarbital peut augmenter le risque de malformations congénitales. L'importance du risque pour le fœtus est inconnue lorsque l'utilisation du phénobarbital est de courte durée (situations d'urgence). Une exposition prénatale à long terme au phénobarbital peut multiplier par 2 ou 3 environ le risque de malformations congénitales (voir rubrique 4.6).

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de nécessité clinique et, dans la mesure du possible, la femme doit être informée du risque potentiel pour le fœtus associé à l'utilisation du phénobarbital pendant la grossesse. Dans les situations d'urgence, le risque de lésions pour le fœtus doit être évalué en tenant compte du risque de crises incontrôlées pour le fœtus et pour la femme enceinte.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par le phénobarbital et/ou pendant les deux mois suivant le traitement si elles ont reçu du phénobarbital en urgence. En raison de l'induction enzymatique, le phénobarbital peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs hormonaux (voir rubriques 4.5 et 4.6). Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes de contraception pendant le traitement par le phénobarbital, par exemple deux formes complémentaires de contraception

comprenant une méthode barrière, un contraceptif oral contenant des doses plus élevées d'estrogènes ou un dispositif intra-utérin non hormonal (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

- Avant l'administration, vérifier l'absence d'hypersensibilité aux barbituriques. Interruption de l'administration en cas de manifestations d'hypersensibilité, d'atteinte cutanée ou hépatique. Il faut impérativement pouvoir disposer rapidement d'un équipement de réanimation pour faire face à une apnée.
- Diminuer éventuellement 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 de longue durée, l'adjonction d'un traitement prophylactique du rachitisme est recommandée.
- Après une administration prolongée (au-delà d'une semaine) de PHENOBARBITAL SODIUM STEROP, il faut arrêter le traitement en réduisant la dose progressivement. L'apparition transitoire d'éventuels phénomènes de sevrage doit être prise en compte. Un arrêt brutal du traitement peut provoquer des crises convulsives et d'état de mal surtout en cas d'éthylisme surajouté.
- Eviter l'injection intra-artérielle.
- Eviter l'injection sous-cutanée ou extra vasculaire car cela peut provoquer d'importantes nécroses tissulaires.
- De manière générale, il existe un risque d'irritation ou de nécrose au site d'injection en cas d'administration trop rapide ou d'injection d'un volume trop important. Afin de réduire le risque de thrombophlébites, il est recommandé de changer le site d'injection toutes les 24 heures.

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

Interactions avec le phénobarbital :

Médicaments ou groupe de médicaments	Interactions majeures
Anticoagulants coumariniques	Effet anticoagulant diminué (induction enzymatique). La dose de warfarine doit être augmentée (en moyenne de 25%, mais jusqu'à 50% en plus) en fonction des tests de coagulation. A l'inverse, l'arrêt du phénobarbital peut provoquer une hémorragie.
Contraceptifs oraux (estroprogestatifs)	Effet contraceptif diminué et risque de survenue d'une grossesse. Il faut augmenter la dose quotidienne d'éthinylestradiol (jusqu'à atteindre 80 à 100 µg/jour) ou utiliser une autre méthode contraceptive.
Corticostéroïdes	Diminution d'activité de corticostéroïdes □ il faut en augmenter les doses.
Antidépresseurs tricycliques	Les antidépresseurs tricycliques abaissent le seuil convulsif, tandis que le phénobarbital peut diminuer l'effet des antidépresseurs tricycliques, en abaissant notamment leur taux sanguin.
Dépresseurs du Système Nerveux Central et	Risque d'augmentation de l'effet dépresseur sur le

alcool	SNC (avec neuroleptiques, IMAO...).
Antiprotéases HIV : ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir	Risque de diminution d'activité de ces médicaments à la suite de l'effet d'induction enzymatique du phénobarbital.
Inhibiteurs calciques	Les taux sanguins de vérapamil, félodipine et nimodipine sont diminués par le phénobarbital.
Lamotrigine	Un cas de dyscrasie sanguine rapporté.
Paracétamol	Risque d'hépatotoxicité dû à l'effet inducteur enzymatique du phénobarbital (surtout en cas d'usage prolongé ou excessif de paracétamol)

Interactions potentielles : diminution de l'activité des substances suivantes :

Acide valproïque, alprénolol, chloramphénicol, clozapine, cyclosporine, digitoxine, doxycycline, griséofulvine, méthadone, méthotrexate, métoprolol, métronidazole, paroxétine, propafénone, propranolol, quinidine, teniposide, théophylline.

Les patients traités en association avec valproate et phénobarbital doivent être surveillés pour détecter des signes d'hyperammonémie. Dans la moitié des cas rapportés, l'hyperammonémie était asymptomatique et n'entraînait pas nécessairement d'encéphalopathie clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par le phénobarbital et/ou pendant les deux mois suivant le traitement si elles ont reçu du phénobarbital en urgence. En raison de l'induction enzymatique, le phénobarbital peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs hormonaux (voir rubriques 4.5 et 4.6). Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes de contraception pendant le traitement par le phénobarbital, par exemple deux formes complémentaires de contraception comprenant une méthode barrière, un contraceptif oral contenant des doses plus élevées d'estrogènes ou un dispositif intra-utérin non hormonal (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Le phénobarbital traverse le placenta chez l'homme. Les études effectuées chez l'animal (données provenant de la littérature) ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction chez les rongeurs (voir rubrique 5.3).

L'exposition prénatale au phénobarbital peut augmenter les risques de malformations congénitales. La monothérapie par le phénobarbital est associée à un risque accru de malformations congénitales majeures, notamment de fentes labiale et palatine et de malformations cardiovasculaires. D'autres malformations touchant divers systèmes corporels, y compris des cas d'hypospadias, de dysmorphies faciales, d'effets sur le tube neural, de dysmorphies cranio-faciales (microcéphalie) et d'anomalies digitales ont également été rapportées. L'importance du risque pour le fœtus est inconnue lorsque l'utilisation du phénobarbital est de courte durée (situations d'urgence). Une exposition prénatale à long terme au phénobarbital peut multiplier par 2 ou 3 environ le risque de malformations congénitales (voir rubrique 4.6).

Les données d'une étude de registre suggèrent un risque accru d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou avec une taille corporelle réduite par rapport à la monothérapie par lamotrigine.

Des troubles neurodéveloppementaux (retards de développement dus à des troubles du développement cérébral) ont été rapportés chez des enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse. Les études sur le risque de troubles neurodéveloppementaux restent contradictoires.

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité clinique et, dans la mesure du possible, la femme doit être informée du risque de dommage potentiel pour le fœtus.

Lorsqu'il est utilisé au 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.

Le phénobarbital (et/ou la phénytoïne) entraîne une déficience en acide folique qui peut être à l'origine de malformations du tube neural. Il est par conséquent nécessaire de prescrire de l'acide folique à raison de 4 mg/jour à une femme enceinte traitée par phénobarbital (voir rubrique 4.8).

Allaitement

Le phénobarbital doit être donné avec précaution aux femmes allaitantes.

Le phénobarbital est excrété dans le lait maternel et des effets chez les nouveau-nés/nourrissons sont probables.

Les femmes qui prennent du phénobarbital durant l'allaitement, surtout celles traitées par de fortes doses, doivent être informées qu'elles doivent surveiller si leur nourrisson présente des signes de sédation. Les niveaux de phénobarbital chez le nourrisson doivent aussi être monitorés pour éviter des concentrations toxiques.

En conséquence, le phénobarbital doit être administré pendant l'allaitement uniquement si les bénéfices du traitement justifient le risque potentiel pour le nouveau-né/nourrisson.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets du phénobarbital sur la fertilité.

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

Le phénobarbital provoque une forte sédation. Il faut renoncer à conduire des véhicules et à utiliser des machines lors du traitement avec le phénobarbital.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du phénobarbital sont présentés ci-dessous et sont classés par système d'organe et selon leur fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Folates sanguins diminués, anémie mégaloblastique et lymphocytose. Leucocytose.	Peu fréquent
	Agranulocytose et thrombocytopénie.	Rare
Affections endocriniennes	Dysfonction sexuelle (diminution de la libido, dysérection).	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déficience en vitamine D.	Peu fréquent
	Rachitisme et ostéomalacie.	Rare
Affections du système nerveux	Sédation et fatigue (sommolence, altération de	Très fréquent

	l'état de conscience, bradyphrénie), sensation vertigineuse, céphalée, trouble cognitif, état confusionnel, agitation**	
	Hyperkinésie, ataxie, diminution du niveau de conscience, cauchemar, nervosité, troubles mentaux, hallucination, insomnie, anxiété, nystagmus, pensée anormale, sautes d'humeur, troubles du jugement, atteinte de la mémoire, dysfonctionnement de l'habileté motrice fine, photophobie.	Peu fréquent
Affections cardiaques	Bradycardie, vasodilatation, hypotension*, syncope.	Peu fréquent
	Insuffisance cardiovasculaire associée à une chute de la pression artérielle pouvant évoluer vers un choc.	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dépression respiratoire, apnée, dyskinésie laryngée et bronchospasme. Après injection IV et plus particulièrement lorsque la dose a été administrée trop rapidement (voir rubrique 4.4).	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, diarrhées, constipation, dyspepsie.	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	Fonction hépatique anormale, hépatite, lymphadénopathie.	Peu fréquent
	Hépatite toxique et ictère.	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Bulles (<i>bullae</i>) chez les patients avec le surdosage en barbituriques, trouble du tissu conjonctif.	Très fréquent
	Réaction au site d'injection, dermite exfoliative généralisée, réactions d'hypersensibilité telles que l'angiodermite et le rash.	Peu fréquent
	Réaction indésirable cutanée sévère : dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir section 4.4). Pemphigus.	Très rare
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Maladie de Dupuytren, fibromatose de l'aponévrose plantaire, maladie de la Peyronie, fibrome et arthralgie.	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre et sautes d'humeur liée aux menstruations.	Peu fréquent
	Hypersensibilité aux médicaments anticonvulsivants.	Rare
	Réaction de sensibilité croisée entre le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la carbamazépine.	Rare

*L'hypotension est généralement liée au taux d'administration en IV (voir rubrique 4.4).

**Chez les enfants et les personnes âgées, des états d'agitation paradoxale peuvent survenir fréquemment.

Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures

ont été rapportés chez des patients sous traitement de longue durée avec le phénobarbital. Le mécanisme par lequel le phénobarbital affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

Syndrôme d'hypersensibilité aux anticonvulsivants : des réactions d'hypersensibilité multisystémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique ont été rapportées.

Etant donné l'existence de rares cas de réactions croisées entre le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone et la carbamazépine, il faut être prudent lors du remplacement du phénobarbital par l'un ou l'autre de ces médicaments.

Un arrêt brusque du traitement à long terme peut provoquer un syndrome de sevrage.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance.

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes d'une intoxication sont : une dépression du SNC allant d'une somnolence jusqu'à un coma, une dépression respiratoire et un arrêt circulatoire (vasodilatation et contractilité myocardique réduite), nausées, vomissements, céphalées, obnubilation, confusion mentale, voire coma accompagné d'un syndrome neurovégétatif caractéristique (bradypnée irrégulière, encombrement trachéobronchique, hypotension artérielle), ataxie, dysarthrie, diminution des réflexes tendineux, nystagmus, hypothermie et bulles (vésicules cutanées). Des complications telles qu'une pneumonie par aspiration et une rhabdomyolyse sont possibles.

Traitement

La procédure à suivre en cas d'intoxication aux barbituriques est la suivante : surveillance de la respiration, de la circulation, de l'état de conscience et de la température. En cas de besoin, traitement de soutien.

La mesure de décontamination secondaire consiste à augmenter l'élimination par l'administration répétée de charbon (0,5 g/kg de poids corporel par heure administrés toutes les 2–4 h, en surveillant régulièrement la motilité intestinale). En alternative ou en combinaison avec l'administration répétée de charbon, une alcalinisation de l'urine visant un pH de 8 augmente l'excrétion du phénobarbital.

Autres mesures : hémodialyse, hémoperfusion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Barbiturique : anticonvulsivant, sédatif

Code ATC : N03A-A02

Le phénobarbital exerce un effet anti-convulsivant et, en fonction de la dose, sédatif à hypnotique.

L'inhibition étendue sur les fonctions cérébrales est induite par le temps d'ouverture prolongé des canaux ioniques Cl au niveau des membranes neuronales postsynaptiques. L'hyperpolarisation de la membrane qui en résulte inhibe la conduction des impulsions nerveuses. La substance stimule les enzymes hépatiques microsomales et accélère ainsi la dégradation de nombreux médicaments, mais également de substances endogènes, par exemple de la bilirubine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration parentérale, le pic plasmatique, chez l'enfant comme chez l'adulte, est atteint plus rapidement que pour une même dose administrée par voie orale (en 4 heures environ).

Après administration IM, l'absorption est pratiquement de 100 % et l'effet persiste environ 4 - 6 heures. L'activité du phénobarbital se manifeste entre 15 à 45 minutes environ.

Après administration IV, l'effet intervient en l'espace de 5 minutes et atteint son maximum dans les 30 minutes.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 20 – 45 %.

Le phénobarbital montre une longue demi-vie plasmatique de 2 - 6 jours. Cette demi-vie est prolongée chez le nouveau-né puis réduite à 65 – 70 h chez l'enfant.

Le volume de distribution chez l'adulte est compris entre 0,66 et 0,88 l/kg et chez l'enfant entre 0,56 et 0,97 l/kg.

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.

Biotransformation

Le phénobarbital est éliminé par la combinaison d'une excrétion rénale sous forme inchangée (25 %), de la formation d'un N-glucoside (25 %) et d'une oxydation par les cytochromes P450 2C9 et 2C19 (~25 %). Ces deux cytochromes sont sujets à un polymorphisme génétique.

Élimination

Le phénobarbital est éliminé partiellement (pour environ 75 %) par métabolisation au niveau du foie en un dérivé hydroxylé inactif, qui est ensuite glucuro- ou sulfoconjugué ; environ 25 % sont éliminés inchangés par les reins (d'autant plus que les urines sont alcalines). A leur tour, les métabolites sont excrétés par voie rénale ou hépatique.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est sensiblement retardée, la dose administrée doit donc être réduite.

Cirrhose du foie

En cas de cirrhose du foie, la demi-vie plasmatique augmente à 4–8 jours. Une réaction alcaline de l'urine diminue la résorption tubulaire ce qui accélère l'élimination rénale (mesure de soutien en cas d'intoxication au phénobarbital).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études publiées font état d'effets tératogènes (défauts morphologiques) chez les rongeurs exposés au phénobarbital. La fente palatine est signalée de manière constante dans toutes les études

précliniques, mais d'autres malformations sont également signalées (par exemple hernie ombilicale, spina bifida, exencéphalie, exomphalie et côtes fusionnées) dans des études ou des espèces isolées. En outre, bien que les données des études publiées soient incohérentes, le phénobarbital administré à des rats/souris pendant la gestation ou au début de la période postnatale a été associé à des effets indésirables sur le neurodéveloppement, y compris des altérations de l'activité locomotrice, de la cognition et des modes d'apprentissage.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol 96 % V/V.

Propylène glycol.

Acide chlorhydrique.

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solutions pour perfusion en raison du risque de précipitation.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture de l'ampoule

3 ans.

Après ouverture de l'ampoule

Ce médicament ne contient pas de conservateur antimicrobien et doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de type I de 1 ml et de 2 ml.

Boîtes de 3, 10 50 et 100 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas utiliser la solution si elle n'est pas limpide ou s'il contient des particules ou un précipité.

En cas de perfusion, la solution médicamenteuse et le matériel de perfusion seront maintenus en condition aseptique durant toute la durée de la perfusion conformément aux recommandations de bonnes pratiques. Il est de bonne pratique clinique d'utiliser endéans les 24 heures, toute solution médicamenteuse préparée. A la fin de la procédure de perfusion, toute quantité de solution médicamenteuse et tout matériel de perfusion contenant cette solution doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

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

vigueur.

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

Laboratoires STEROP NV, Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles, Belgique.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 40 mg/1 ml: BE545146

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 100 mg/1 ml: BE545155

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 200 mg/2 ml: BE545164

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

Date de première autorisation : 01/06/1974

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025

Date d'approbation du texte : 07/2025