

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GARDENAL 100 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de GARDENAL contient 100 mg de phénobarbital.

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

Comprimés ronds, blancs, non sécables, gravés « GARDENAL » sur une face et « 100 » sur l'autre.

Administration par voie orale.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Grand mal, épilepsie focale et, en association avec une thérapeutique spécifique, petit mal.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Les comprimés à 100 mg ne conviennent pas pour la thérapeutique pédiatrique; ils sont réservés à l'utilisation chez l'adulte.

Diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques, les sujets âgés et les éthyliques.

Les barbituriques peuvent entraîner une dépendance physique et psychique; un arrêt de traitement doit être toujours progressif pour éviter un syndrome de sevrage (délires, convulsions).

La dose de départ est de 2 à 3 mg/kg/jour.

La dose usuelle est de 100 à 200 mg par jour en une seule prise le soir ou en deux prises; elle peut être de 400 mg les premiers jours de traitement pour obtenir plus rapidement une concentration plasmatique efficace. Celle-ci se situe habituellement entre 10 et 25 mg/l (40 et 100 µmol/l) et ne peut dépasser 40 mg/l (160 µmol/l). Le prélèvement s'effectue généralement le matin.

L'interruption brusque ou même une réduction trop rapide de la posologie peut précipiter une crise convulsive; lorsqu'il faut réduire la posologie il convient de le faire de façon très progressive. La dose maximale journalière est de 800 mg (400 mg en une fois).

L'association avec un autre anticonvulsivant nécessite un contrôle des taux plasmatiques de ce dernier en raison des interférences possibles sur son métabolisme.

Le passage à un autre anticonvulsivant nécessite le maintien initial puis une diminution progressive des doses de phénobarbital pendant l'instauration de doses croissantes de l'anticonvulsivant afin de maintenir le contrôle des crises.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Porphyries.
- Insuffisances respiratoires sévères.
- Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale et hépatique grave.

Le produit n'étant disponible que sous forme de comprimés à 100 mg, il ne sera pas utilisé chez des enfants.

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

Eviter l'arrêt brutal du traitement : à doses anti-épileptiques efficaces, risque de crises convulsives et d'état de mal, surtout en cas d'éthylisme surajouté. Le sevrage peut se faire en faisant appel aux benzodiazépines.

L'absorption de boissons alcoolisées est formellement déconseillée pendant le traitement (potentialisation réciproque); ceci vaut également pour les sédatifs, les hypnotiques, les analgésiques, les neuroleptiques et les tranquillisants.

Diminuer éventuellement la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.  
La survenue de tolérance concerne les différents effets des barbituriques, mais pas leur toxicité.

Vu la possibilité de troubles dans le métabolisme de calcium et de vitamine D et d'ostéomalacie, l'administration journalière de petites quantités de vitamine D peut aider à corriger les modifications biochimiques et les troubles cliniques susceptibles de survenir au cours d'un traitement par le phénobarbital.

Le phénobarbital peut entraîner une dépendance, l'usage prolongé doit être exceptionnel.

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des antiépileptiques et cela pour diverses indications. Une méta-analyse d'études randomisées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également démontré un risque légèrement accru d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru avec le phénobarbital.

Dès lors, il convient de surveiller chez les patients tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Il est recommandé aux patients (et à leurs soignants) de demander un avis médical si des signes d'idées ou de comportements suicidaires devaient apparaître.

Réactions indésirables cutanées graves (RICG) : Des réactions cutanées graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été signalées en association avec le traitement par Gardenal.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de manifestations cutanées graves et faire l'objet d'une surveillance étroite. Le traitement doit être interrompu dès la première apparition de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité cutanée.

Le traitement par phénobarbital doit être interrompu en présence de signes d'hypersensibilité ou d'atteinte hépatique.

Les meilleurs résultats dans la prise en charge du SSJ et de la NET s'obtiennent grâce à un diagnostic précoce et à l'arrêt immédiat de l'administration de tout médicament suspect. L'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SSJ ou une NET en cas d'utilisation de Gardenal, ne réinstaurer à aucun moment le traitement par Gardenal chez ce patient.

#### Femmes en âge de procréer

Le phénobarbital peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'exposition prénatale au phénobarbital peut augmenter d'environ 2 à 3 fois le risque de développement d'une malformation congénitale (voir rubrique 4.6).

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf si l'on juge, après l'examen d'autres options thérapeutiques appropriées, que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques. Les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées des risques encourus par le fœtus si elles prennent du phénobarbital pendant la grossesse.

Un test de grossesse pour écarter une grossesse doit être envisagé avant l'instauration du traitement par phénobarbital chez les femmes en âge de procréer.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après la dernière dose. En raison de l'induction enzymatique, le phénobarbital peut entraîner un échec de la contraception orale à base d'œstrogène et/ou de progestérone. Les femmes en âge de procréer doivent être invitées à utiliser d'autres méthodes de contraception (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Les femmes prévoyant une grossesse doivent être invitées à consulter leur médecin au préalable afin qu'un accompagnement adéquat puisse être fourni et que d'autres alternatives de traitement appropriées, y compris l'arrêt du phénobarbital, puissent être discutées avant la conception et l'arrêt de la contraception.

Les femmes en âge de procréer doivent être avisées de contacter immédiatement leur médecin si elles débutent une grossesse ou si elles pensent être enceintes pendant le traitement par phénobarbital.

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 100 microgrammes de gluten.

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

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

##### Interactions avec d'autres médicaments:

Les barbituriques peuvent augmenter le métabolisme (et donc de manière générale, diminuer les effets) des substances suivantes:

- les contraceptifs oraux.
- certaines benzodiazépines telles que le clonazépam ou l'oxazépam.
- certains antihypertenseurs tels que le diltiazem, la félodipine, la nimodipine, la guanfacine ou le vérapamil.
- certains antiarythmiques tels que le disopyramide ou la propafenone.
- certaines phénothiazines (e.a. chlorpromazine, prométhazine ou thioridazine) et substances apparentées. Inversement, certaines phénothiazines interagissent avec les substances anticonvulsivantes en diminuant le seuil convulsif.
- la lamotrigine.
- les antiviraux tels que l'indinavir ou le saquinavir.
- la doxycycline.
- l'itraconazole.
- le losartan.
- le métronidazole.
- la paroxétine.
- la phénylbutazone.
- le téniposide.
- la trétinoïne.
- certains neuroleptiques tels que la clozapine, l'halopéridol ou la thioridazine :  
L'augmentation de la métabolisation de la clozapine par le phénobarbital a comme conséquences une diminution de ses taux plasmatiques et une aggravation de la psychose. Si un traitement par du phénobarbital s'avère indispensable chez un patient psychotique stabilisé par la clozapine, une surveillance étroite de celui-ci doit être mise en œuvre afin de détecter tout signe d'aggravation de la psychose. Si nécessaire, la dose de clozapine peut être prudemment augmentée en fonction des symptômes psychotiques. Inversement, lors de l'interruption du traitement au phénobarbital, il faudra tenir compte d'une possible remontée significative des taux plasmatiques de clozapine.
- la venlafaxine : Bien que théoriquement possible, cette interaction n'a pas encore été rapportée en clinique.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent également diminuer l'efficacité des barbituriques (et précipiter ainsi des crises convulsives), ou au contraire potentialiser leurs effets indésirables.

En cas d'administration concomitante de méthoxyflurane, l'induction des enzymes microsomiales provoquée par les barbituriques peut, en augmentant la formation des métabolites toxiques, augmenter également la néphrotoxicité du méthoxyflurane. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance étroite de la fonction rénale doit être effectuée.

L'induction des enzymes microsomiales hépatiques par le phénobarbital peut augmenter le métabolisme du sévoflurane, avec comme conséquence une augmentation des taux plasmatiques de fluorure inorganique. En cas d'association, une surveillance étroite du patient est recommandée et une adaptation de la posologie du sévoflurane peut s'avérer nécessaire.

Le felbamate peut, probablement par une diminution du métabolisme du phénobarbital, entraîner une augmentation de ses taux plasmatiques, avec comme manifestations de l'hypotension orthostatique et de la spasticité au niveau des extrémités inférieures. Un ajustement de la dose de phénobarbital peut s'avérer utile lors de l'instauration ou de l'interruption du traitement par le felbamate.

L'administration concomitante d'acide valproïque et de phénobarbital peut aboutir à une diminution de la clearance du phénobarbital et donc à une augmentation de ses taux

sériques, avec comme conséquence possible une augmentation de sa toxicité. Une diminution de la dose de phénobarbital peut être nécessaire en cas d'association. Inversement, on peut aussi observer une diminution significative des taux d'acide valproïque, avec comme conséquence une diminution de son efficacité.

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.

Hormones thyroïdiennes: risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du catabolisme de la T3 et de la T4. Surveillance des concentrations sériques de T3 et T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

Une diminution du métabolisme du phénobarbital, et donc une augmentation de ses taux plasmatiques, s'accompagnant d'une forte fatigue et de léthargie, a également été rapportée après l'instauration d'un traitement concomitant par l'interféron. Il a été démontré que l'interféron inhibe l'activité du cytochrome P-450, ce qui pourrait expliquer les taux toxiques de phénobarbital atteints.

Une diminution de l'élimination et donc une augmentation du temps de demi-vie avec comme conséquence une augmentation des taux sériques de phénobarbital ont également été rapportées lors d'une administration concomitante de vaccin contre la grippe. Le mécanisme probable de cette interaction serait une diminution, par le vaccin antigrippal, de l'activité enzymatique hépatique responsable de la métabolisation du phénobarbital. Mais cela s'est avéré sans conséquence clinique.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut provoquer une hypotension et une aggravation des effets déprimeurs des barbituriques sur les systèmes nerveux central et respiratoire, avec des manifestations telles que sédation, léthargie et difficultés d'élocution. Le mécanisme d'action de cette potentialisation n'est pas complètement élucidé, il semblerait cependant que les IMAO agissent aussi en bloquant les enzymes qui interviennent dans l'inactivation d'autres substances actives. En cas de co-administration, une surveillance étroite du patient est indispensable afin de pouvoir détecter précocement tout signe de dépression du système nerveux central et ajuster les doses en conséquence.

La cholestyramine est susceptible d'adsorber le phénobarbital et donc de diminuer ou de ralentir sa résorption en cas d'administration concomitante. Le phénobarbital sera donc administré au moins une heure avant ou 4 à 6 heures après la cholestyramine.

Des fortes doses d'acide folique peuvent, par un mécanisme non encore élucidé, diminuer l'effet antiépileptique du phénobarbital avec comme conséquence une augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie.

La rifampicine, qui est aussi un inducteur enzymatique du cytochrome P-450, va augmenter la métabolisation du phénobarbital, et réduire ainsi ses taux sériques, et donc aussi son efficacité, de sorte qu'un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante.

Anticoagulants oraux : diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le phénobarbital et 8 jours après son arrêt.

Ciclosporine, tacrolimus (par extrapolation à partir de la rifampicine) : diminution des concentrations plasmatiques de l'immunodépresseur et de son efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmentation de la posologie de l'immunodépresseur sous contrôle des concentrations plasmatiques. Diminution de la posologie à l'arrêt de l'inducteur.

Corticoïdes (gluco, minéralo, par voie orale) : 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 et après son arrêt.

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.

Quinidine: diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des quinidiques par augmentation du métabolisme hépatique. Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoins, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

Métoprolol, propranolol (bêtabloquants) : diminution des concentrations plasmatiques de ces bêtabloquants avec réduction de leur effets cliniques (accélération de leur métabolisme hépatique). A prendre en compte pour ces bêtabloquants éliminés essentiellement par biotransformation hépatique.

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

- 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, possibilité d'effets toxiques de la phénytoïne ;
- quelquefois les concentrations de phénytoïne peuvent être augmentées (inhibition du métabolisme par compétition).

Cénobamate : Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de cénobamate 200 mg/jour et de phénobarbital 90 mg/jour n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de l'exposition au cénobamate mais a conduit à une augmentation des expositions au phénobarbital (C<sub>max</sub> de 34 % et ASC de 37 %). Aucune adaptation de la dose de cénobamate n'est nécessaire. Les concentrations de phénobarbital doivent être surveillées pendant la titration du cénobamate et, en fonction de la réponse individuelle, la dose de phénobarbital peut devoir être réduite.

### Interactions avec l'alcool

Les patients doivent être prévenus du fait que la prise concomitante de barbiturique et d'alcool va aboutir à une accentuation ou à un prolongement de la dépression du système nerveux central et qu'elle peut mener à une dépression respiratoire. Cette association va

donc diminuer la vigilance du patient, et par conséquent son aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines dangereuses.

Par ailleurs, l'ingestion de trop grandes quantités d'alcool en une fois peut augmenter les taux plasmatiques des barbituriques, alors que la prise chronique d'alcool peut les diminuer.

#### Interactions avec les tests de laboratoires

LDH-test : il a été rapporté que des taux thérapeutiques de phénobarbital interfèrent avec la mesure continue du LDH par la méthode utilisant le L-lactate comme substrat.

Lorsque le pentobarbital est dosé par la méthode « Emit-Tox<sup>®</sup> », il y a une possibilité de réactivité croisée significative avec le phénobarbital, la sécobarbital, et le butobarbital, avec comme conséquence possible une fausse augmentation des taux de pentobarbital.

### **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, sauf si l'on juge, après l'examen d'autres options thérapeutiques appropriées, que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques.

Un test de grossesse pour écarter une grossesse doit être envisagé avant l'instauration du traitement par phénobarbital chez les femmes en âge de procréer.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception hautement efficace pendant le traitement par phénobarbital et jusqu'à 2 mois après la dernière dose. En raison de l'induction enzymatique, le phénobarbital peut entraîner un échec de la contraception orale à base d'œstrogène et/ou de progestérone. Les femmes en âge de procréer doivent être invitées à utiliser d'autres méthodes de contraception pendant le traitement par phénobarbital, par exemple, deux formes complémentaires de contraception, notamment 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 préjudice potentiel pour le fœtus associé à l'utilisation du phénobarbital pendant la grossesse et comprendre l'importance de planifier une grossesse.

Les femmes prévoyant une grossesse doivent être invitées à consulter leur médecin au préalable afin qu'un accompagnement adéquat puisse être fourni et que d'autres alternatives de traitement appropriées puissent être discutées avant la conception et l'arrêt de la contraception.

Le traitement antiépileptique doit être réévalué régulièrement, en particulier chez une femme planifiant une grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent être avisées de contacter immédiatement leur médecin si elles débutent une grossesse ou si elles pensent être enceintes pendant le traitement par phénobarbital.

#### Grossesse

##### Risque lié aux médicaments antiépileptiques en général

Un avis médical spécialisé concernant les risques encourus par le fœtus lors de convulsions et de traitement antiépileptique doit être donné à toutes les femmes en

âge de procréer prenant un traitement antiépileptique, en particulier aux femmes prévoyant une grossesse ou enceintes.

Un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité, car cela pourrait entraîner des convulsions dont les conséquences pour la mère et l'enfant à naître peuvent être graves.

La monothérapie pour traiter l'épilepsie doit être préférée autant que possible pendant la grossesse dans la mesure du possible, car un traitement avec plusieurs antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie, selon les antiépileptiques coadministrés.

#### Risques liés au phénobarbital

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

Les données issues de méta-analyse et d'études observationnelles ont montré un risque de malformations majeures environ 2 à 3 fois plus élevé que le risque initial de malformations majeures dans la population générale (qui est de 2 à 3 %). Si le risque dépend de la dose, aucune dose ne s'est avérée sans risque. Le phénobarbital en monothérapie est associé à un risque accru de malformations congénitales majeures, y compris de fente labiale et palatine et de malformations cardiovasculaires. D'autres malformations touchant plusieurs systèmes de l'organisme, notamment des cas d'hypospadias, des caractéristiques dysmorphiques faciales, des effets sur le tube neural, une dysmorphie crâniofaciale (microcéphalie) et des anomalies digitales ont également été rapportées.

Les données issues d'une étude de registre suggèrent une augmentation du risque de nourrissons nés petits pour l'âge gestationnel ou présentant une réduction de la longueur corporelle, par rapport à la lamotrigine en monothérapie.

Des troubles neurologiques du développement ont été rapportés chez des enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse. Les études liées au risque de troubles neurologiques du développement 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 sur le développement neurologique (voir rubrique 5.3).

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'on juge, après l'examen d'autres options thérapeutiques appropriées, que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques.

Si, après réévaluation du traitement par phénobarbital, aucune autre option thérapeutique n'est appropriée, la dose efficace la plus faible de phénobarbital doit être utilisée. La patiente doit être pleinement informée des risques liés à l'utilisation du phénobarbital pendant la grossesse et les comprendre.

Lorsque le phénobarbital est pris au cours du troisième trimestre de la grossesse, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez le nouveau-né, notamment la sédation, l'hypotonie et le trouble de la succion.

Les patientes prenant du phénobarbital doivent être suffisamment supplémentées en acide folique avant la conception et pendant la grossesse.

Il a été rapporté que certains médicaments antiépileptiques, comme 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, une supplémentation en acide folique à une dose de 5 mg/jour peut être proposée aux femmes exposées au phénobarbital et qui planifient une grossesse ou qui sont enceintes, dès le moment où la femme planifie une grossesse et jusqu'à 2 mois après la date de conception.

#### Risque lié au phénobarbital chez le nouveau-né

Les anti-épileptiques, particulièrement le phénobarbital, ont pu provoquer parfois un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédent l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né semblent efficaces. Il y a rarement un syndrome de sevrage modéré (hyperexcitabilité, mouvements anormaux, succion inefficace) des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse.

#### Allaitement

La distribution du phénobarbital dans le lait maternel est variable mais peut atteindre des taux significatifs. En conséquence, le traitement pendant la période d'allaitement ou l'allaitement pendant la période du traitement sont déconseillés, en raison de la possibilité d'une mauvaise courbe pondérale, de sédation et de difficultés de succion dans la période immédiatement néonatale.

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

L'attention doit être attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence diurne de caractère imprévisible et de diminution des réflexes attachés à l'emploi de ce médicament.

### **4.8. Effets indésirables**

#### Affections du système nerveux:

Une somnolence, de la léthargie, des maux de tête et des vertiges peuvent survenir au cours d'un traitement par le phénobarbital. Chez certains patients, l'on peut également observer de l'excitation, de la nervosité, du délire et de la dyskinésie. De l'ataxie et de la dysarthrie ont été rapportées avec des taux plasmatiques supra thérapeutiques en phénobarbital. Cependant, ces symptômes cèdent à une réduction de la dose.

L'emploi prolongé de phénobarbital a un effet défavorable sur le comportement et sur les facultés cognitives.

#### Affections du rein et des voies urinaires:

De la néphrite interstitielle aiguë a été rapportée avec le phénobarbital, de même qu'un cas isolé de néphropathie.

#### Affections oculaires:

Un myosis est habituellement présent en cas d'utilisation chronique de barbituriques. Il peut aussi être observé en cas d'intoxication aiguë. Dans les cas sévères, on peut également observer de la mydriase. Un nystagmus, une faiblesse des muscles extra oculaires ou une neuropathie optique surviennent rarement en cas d'utilisation chronique. La neuropathie optique et le nystagmus disparaissent lorsque le traitement est interrompu.

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

Dans de rares cas, le phénobarbital peut provoquer des effets indésirables dermatologiques incluant urticaire, angioedème, rash morbilliforme, pemphigus vulgaire et macules violacées discrètes.

Fréquence indéterminée :

Érythème pigmenté fixe

Réactions cutanées graves possibles, y compris des cas extrêmement rares de nécrolyse épidermique toxique, de syndrome de Stevens-Johnson, de dermatite exfoliatrice, de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir Rubrique 4.4).

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Des cas de troubles musculo-squelettiques incluant douleurs scapulaires, arthralgies (syndrome épaule-main ou rhumatisme gardénalique), maladie de Dupuytren et maladie de la Peyronie ont été rapportés lors des traitements par le phénobarbital. Il a été suggéré dans ce cas de remplacer le phénobarbital par la carbamazépine, la phénytoïne ou l'acide valproïque. Ostéomalacie par insuffisance d'absorption phosphocalcique.

Il a été rapporté une réduction de la densité minérale osseuse, de l'ostéopénie, de l'ostéoporose et des fractures chez des patients sous traitement à long terme par le phénobarbital. Le mécanisme par lequel le phénobarbital affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

#### Affections du système immunitaire:

Des cas isolés de syndrome d'hypersensibilité se traduisant notamment par une leucocytose avec éosinophilie, fièvre et réaction sévère de desquamation au niveau cutané ont également été rapportés.

#### Affections psychiatriques :

##### *Syndrome de sevrage:*

Le sevrage à barbiturique peut être sévère, voire fatal. Des manifestations mineures surviennent 8 à 12 heures après la dernière dose. Elles comprennent: anxiété, contraction musculaire, tremblements des mains, faiblesse, vertiges, déformation de la perception visuelle, nausées, vomissements, insomnie et hypotension orthostatique. Des convulsions et du délire peuvent survenir dans les 16 heures et persister jusqu'à 5 jours après l'arrêt brusque du traitement. Les symptômes de sevrage disparaissent habituellement dans les 15 jours.

##### *Dépendance:*

Dépendance psychique et physique à la suite d'abus à attribuer entre autres à l'effet euphorisant du produit.

#### Affections gastro-intestinales:

De la diarrhée, des vomissements et des nausées peuvent survenir.

#### Affections hépatobiliaires:

Des cas très rares d'hépatites et de troubles de la fonction hépatique ont été signalés. Provocation de crises de porphyrie

#### Affections hématologiques et du système lymphatique:

Anémie mégalo-blastique par carence en acide folique.

#### **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 :

**Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be) – Division Vigilance: Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.quichet.lu/pharmacovigilance](http://www.quichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9. Surdosage**

Altération de la vigilance: obnubilation, état confuso-onirique évoluant vers le coma. Risque de collapsus cardiorespiratoire et de troubles de l'équilibre acide-base. Si le malade est conscient et vu moins de 2 heures après la prise, provoquer des vomissements. Dans tous les cas: hospitalisation avec traitement symptomatique en milieu spécialisé (hémodialyse ou hémofiltration + ventilation assistée et contrôle des fonctions vitales). Lavage d'estomac + charbon actif sous intubation trachéale. Diurèse osmotique et alcalinisation des urines. En cas d'intoxication grave: diurèse forcée, dialyse et hémoperfusion. Il n'est pas exceptionnel que la victime d'une intoxication aiguë barbiturique développe une nécrose des glandes sudoripares et des lésions bulleuses, cutanées, non dues à une hypersensibilité ou une hyperthermie; leur guérison est lente et peut durer plusieurs semaines.

Si la victime est un épileptique, il a lieu de se rappeler que le sevrage brutal peut provoquer des crises convulsives et un état de mal; après contrôle de la phase aiguë de l'intoxication, il faudra réinstaller (progressivement) la thérapeutique anti-épileptique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : barbituriques (à longue durée d'action) ; code ATC : N03AA02

Le phénobarbital a des propriétés anticonvulsivantes. Il a été suggéré que l'effet anticonvulsivant des barbituriques serait en relation avec leur capacité d'augmenter et/ou de minimiser l'activité inhibitrice de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) au niveau de la synapse nerveuse.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Le produit est absorbé pratiquement pour 100 % par le tractus gastro-intestinal; le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 h.

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. Dans le plasma, il est partiellement lié (20 à 45 %) aux protéines.

Il est à la fois métabolisé ( $\pm$  75 %) dans le foie (en un dérivé hydroxy inactif, qui est ensuite glucoro- ou sulfoconjugué) et excrété par le rein sous forme inchangée ( $\pm$  25 %) (d'autant plus que les urines sont alcalines).

La demi-vie plasmatique est en moyenne de 86 heures chez l'adulte.

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

Des études publiées ont rapporté des effets tératogènes (anomalies morphologiques) chez des rongeurs exposés au phénobarbital. Une fente palatine a été rapportée de manière systématique dans toutes les études précliniques, mais d'autres malformations ont également été rapportées (p. ex. hernie ombilicale, spina bifida, exencéphalie, omphalocèle associée à des côtes fusionnées) dans des études uniques ou réalisées chez une seule espèce.

En outre, bien que les données des études publiées soient incohérentes, l'administration de phénobarbital à des rats/souris pendant la gestation ou le début de la période

postnatale a été associée à des effets indésirables sur le développement neurologique, y compris des altérations de l'activité locomotrice, de la cognition et des profils d'apprentissage.

Le phénobarbital s'est révélé mutagène et donc susceptible de provoquer des altérations d'ADN dans des études *in vitro*.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Amidon de pomme de terre – Amidon de blé – Dextrine – Carbonate de calcium – Stéarate de magnésium.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans

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

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Boîtes de 20 comprimés sous plaquette thermoformée.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.  
Copenhagen Towers  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 Copenhagen S  
Danemark

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

Belgique: BE002195  
Luxembourg: 2011081247 - 0047833

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

Date de première autorisation : 01/10/1961  
Date de dernier renouvellement : 08/04/2011

## **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 10/2024