

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GARDENAL 40 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phénobarbital sodique 43,8 mg
Quantité correspondant en phénobarbital à 40,0 mg
Pour un flacon de poudre.
Excipient: sodium (2,22 mg par ml).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant après échec des benzodiazépines et/ou de la phénytoïne.
- Traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la voie orale lorsque la voie orale est inutilisable:
 - épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
 - épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie IM (exceptionnellement IV).

Enfants

- de 12 mois à 30 mois: 10 à 20 mg/jour
- de 30 mois à 15 ans: 20 à 40 mg/jour suivant l'âge.

Dissoudre le flacon dosé à 40 mg dans 2 ml d'eau pour préparations injectables quelle que soit la voie d'administration.

Adultes

200 à 400 mg/jour, voire 600 mg dans les états de mal épileptiques.

Par voie I.M. dissoudre le flacon dosé à 200 mg dans 4 ml d'eau pour préparations injectables.

Par voie I.V. diluer le flacon dosé à 200 mg dans 10 ml d'eau pour préparations injectables.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Porphyries.
- Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Traitement par le cobicistat, la rilpivirine, le telaprevir, l'acide cholique, le delamanid, le daclatasvir, le dasabuvir, l'ombitasvir-paritaprévir, le lédipasvir ou le voriconazole. (voir rubrique 4.5)

- En association avec le millepertuis.

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 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 cas de réactions cutanées pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell ont été rapportés avec le phénobarbital.

Les patients doivent être avertis des signes et des symptômes, et être étroitement surveillés en cas de survenue de réactions cutanées. Le risque de survenue de SSJ ou de NET est plus important au cours des premières semaines de traitement.

Si des signes ou symptômes de SSJ ou de NET (par exemple éruption cutanée évolutive, souvent avec des bulles ou des lésions muqueuses) sont présents, le traitement par phénobarbital doit être interrompu.

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

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

Femmes en âge de procréer :

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène, en raison de son potentiel tératogène (voir rubrique 4.6). En cas d'instauration d'un traitement par phénobarbital chez une femme en âge de procréer :

- on s'assurera de l'absence de grossesse ;
- la patiente doit être complètement informée des risques associés à l'utilisation de phénobarbital pendant la grossesse ;

- la patiente doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique du phénobarbital, le traitement par GARDENAL peut conduire à un échec des contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (voir rubrique 4.5).

Le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par phénobarbital, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Précautions d'emploi

L'administration de phénobarbital sera interrompue en cas de manifestations d'hypersensibilité, d'atteinte cutanée ou hépatique.

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

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

+ Daclatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur,

+ Dasabuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par l'inducteur,

+ Delamanid

Diminution des concentrations plasmatique de delamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ 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,

+ Rilpivirine

Diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur

+ Telaprevir

Risque de diminution très importante des concentrations de telaprevir

+ Voriconazole

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

+ 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.

+ **Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) (voir rubrique 4.6)**

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ **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

+ **Aprepitant**

Risque de diminution très importante des concentrations d'aprepitant

+ **Bédaquiline**

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

+ **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.

+ **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

+ **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.

+ **Ivacaftor**

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

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

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

+ **Macitentan**

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

+ **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. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur 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.

+ **Quétiapine**

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

+ **Ranolazine**

Risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.

+ Regorafenib

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

+ Sertraline

Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.

+ Siméprévir

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

+ Sofosbuvir

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

+ 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.

+ Ticagrelor

Diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrelor 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. Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

+ Vémurafénib

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

+ Vismodegib

Risque de diminution significative des concentrations plasmatiques de vismodegib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acide valproïque, et par extrapolation 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 d'acide valproïque et augmentation des métabolites de l'acide valproïque et des taux d'ammonium, avec risque accru d'encéphalopathie, par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital.

Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de phénobarbital, dès l'apparition des signes de sédation; contrôler les concentrations plasmatiques des deux antiépileptiques. Les patients traités par ces deux médicaments doivent être également régulièrement surveillés quant aux signes cliniques et biologiques d'hyperammoniémie.

+ Albendazole

Diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, 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 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. 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. Surveillance clinique et biologique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

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

+ **Antivitamines K**

Diminution (ou rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'antivitamine K par (augmentation de son métabolisme hépatique) par l'anticonvulsivant inducteur. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K, pendant le traitement par le phénobarbital et 8 jours après son arrêt.

+ **Antidépresseurs imipraminiques**

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

+ **Immunosuppresseurs : Ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus**

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

Augmentation de la posologie de l'immunodépresseur sous contrôle des concentrations plasmatiques. Diminution de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.

+ **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 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 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.

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

Diminution de l'efficacité de l'estrogène ou du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'estrogène ou du progestatif pendant le traitement par l'inducteur 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**

Décrit pour la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine.

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ **Hydrocortisone**

Risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont immun 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 quinidiques (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 et après son arrêt.

+ **Itraconazole**

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

Surveillance clinique, et si besoin, dosage de l'itraconazole plasmatique et adaptation éventuelle de la posologie.

+ **Ivabradine**

Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.

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

+ **Montelukast**

Risque de baisse de l'efficacité du montelukast 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. 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.

+ **Quinine**

Risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ **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.

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

+ Tiagabine

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

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

Associations à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du SNC: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution); neuroleptiques; barbituriques; benzodiazépines; anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple, le 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, Docetaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, 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 anticonvulsivante.

+ Irinotecan

Diminution probable des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotecan, 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, forspénytoïne)

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.

+ Rivaroxaban

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

4.6. Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.5).

Si une grossesse est envisagée le recours à d'autres thérapeutiques moins tératogènes en vue de cette grossesse doit être envisagé.

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Un avis médical doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse.

Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves. Une monothérapie doit être utilisée chaque fois que possible. En effet, une polythérapie avec plusieurs antiépileptiques peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques co-administrés et est, en particulier, plus important avec le valproate.

Risques liés au phénobarbital :

Chez l'animal: l'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine (voir rubrique 5.3).

Dans l'espèce humaine: les données disponibles vont dans le sens d'une augmentation de l'incidence de malformations congénitales, en particulier de fentes labiales et/ou palatines, de malformations cardiovasculaires et d'hypospadias. Des dysmorphies faciales, microcéphalies, hypoplasies des ongles ont également été rapportées. Des données publiées suggèrent une relation dose-effet mais celle-ci reste à confirmer.

Compte tenu de ces données, le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

Chez les femmes en âge de procréer :

- Il est recommandé d'avoir recours à des alternatives thérapeutiques moins tératogènes ;
- En cas d'instauration d'un traitement par phénobarbital :
 - on s'assurera que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte
 - les patientes doivent être informées des risques de l'utilisation de phénobarbital pendant la grossesse
 - les patientes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 45 jours après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique du phénobarbital, le traitement par GARDENAL peut conduire à un échec des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone, une autre méthode efficace de contraception doit donc être utilisée (voir rubrique 4.5).

Si une femme envisage une grossesse et chez la femme enceinte :

- Une visite préconceptionnelle est recommandée
- L'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène
- La patiente doit être pleinement informée des risques
- Si le traitement par phénobarbital devait absolument être maintenu pendant la grossesse :
 - il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace

- l'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au phénobarbital en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée avant et pendant la grossesse
- en cas d'exposition pendant la grossesse, une surveillance prénatale spécialisée orientée sur les malformations décrites ci-dessus doit être instaurée afin de détecter la survenue de malformations. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Nouveau-né

Les antiépileptiques, 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 10 à 20 mg /24 heures *per os* chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né (1 à 10 mg en une injection IV) semblent efficaces.
- Des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né par le phénobarbital, notamment une sédation, une hypotonie et une mauvaise succion.
- Rarement : un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace).

Allaitement

Déconseillé, car possibilité de sédation pouvant 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 ($\geq 10\%$) ; Fréquent ($\geq 1\% - <10\%$) ; Peu fréquent ($\geq 0,1\% - <1\%$) ; Rare ($\geq 0,01\% - <0,1\%$) ; Très rare ($<0,01\%$) ; Indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles)

Affections du système nerveux

- Fréquents : somnolence en début de journée, troubles cognitifs, atteinte de la mémoire
- Peu fréquents : troubles de la coordination et de l'équilibre, vertiges, céphalées
- Rares : perturbation de l'attention
- Fréquence indéterminée: réveil difficile avec parfois difficultés pour articuler

Affections psychiatriques

- Fréquents : anomalies du comportement, agitation, agression
- Peu fréquents : troubles de l'humeur
- Fréquence indéterminée : la prise prolongée de phénobarbital (100 mg par jour pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquent : dermatite allergique
- Fréquence indéterminée :
 - Eruptions maculo-papuleuses morbiliformes ou scarlatiniformes
 - réactions cutanées graves incluant syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, et dermatite exfoliatrice.

- Syndrome d'hypersensibilité: réactions d'hypersensibilité multisystémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique. 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

- Fréquents : augmentation isolée de la gammaglutamyltranspeptidase, liée au caractère inducteur enzymatique hépatique du phénobarbital. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. élévation, isolée et modérée d'une transaminase et/ou des phosphatases alcalines.
- Fréquence indéterminée : hépatites.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Fréquents : rétraction de l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren).
- Peu fréquents : arthralgies (syndrome épaule-main ou rhumatisme gardénalique)
- Fréquence indéterminée :
 - rétraction de l'aponévrose plantaire (maladie de Ledderhose), induration des corps caverneux (maladie de la Peyronie)

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 : pancytopenie, anémie aplasique, anémie mégalo-blastique par carence d'acide folique, agranulocytose, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie.

Affections gastro-intestinales

- Fréquents : nausées, vomissements.

Les effets graves intéressant les systèmes hépatique et/ou dermatologique 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 aux autorités nationales compétentes.

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

ANTIPILEPTIQUE

(N: Système Nerveux Central)

GARDENAL est constitué par:

- du phénobarbital: le phénobarbital est un barbiturique. Il présente des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

L'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycine, hydroxyde de sodium.

Solvant: eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre (verre) + 2 ml de solvant en ampoule (verre). Boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

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

- 639 008 5: Flacon de poudre (verre) + 2 ml de solvant en ampoule (verre). Boîte de 1 flacon et ampoule.

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

Date de première autorisation : 20/01/1988

Date de renouvellement : 20/01/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2018.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau C.