



INFORMATION IMPORTANTE PRODUIT

Gentilly, le 31 Mai 2021

A l'attention des pharmaciens hospitaliers.

Objet : Rupture de stock de GARDENAL 50 mg, comprimé (Phénobarbital) / Mise à disposition de la spécialité importée GARDENALE 50 mg, « compresse » commercialisée par Sanofi en Italie

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Dans le contexte actuel d'une rupture de stock en **GARDENAL 50 mg, comprimé**, nous mettons à disposition à titre exceptionnel et transitoire et en accord avec l'ANSM, la spécialité **GARDENALE 50 mg « compresse »** initialement destinée au marché italien.

Cette spécialité contient le même principe actif, phénobarbital, en même quantité (50 mg par comprimé) que la spécialité française GARDENAL 50 mg, comprimé.

Cette spécialité doit toutefois être conservée à une température ne dépassant pas 30°C.

Pour cette spécialité, tout comme pour la spécialité GARDENAL 50 mg, comprimé commercialisée en France, les conditions particulières d'utilisation suivantes s'appliquent :

- Ne pas utiliser chez l'adolescente ou la femme en âge de procréer, sans contraception efficace, et la femme enceinte, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.
- 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.

Les éléments de conditionnement, y compris la notice de la spécialité GARDENALE 50 mg compresse, sont rédigés en italien, de ce fait une contre-étiquette en français a été apposée sur la face arrière de chaque boîte de la spécialité importée.

Par ailleurs, chaque unité importée sera accompagnée du Résumé des Caractéristiques du Produit de la spécialité **GARDENAL 50 mg, comprimé commercialisé en France** ainsi que d'un exemplaire de cette lettre. **Cette spécialité importée doit être utilisée selon le Résumé des Caractéristiques du Produit de GARDENAL 50 mg, comprimé commercialisé en France.**

Nous ne sommes pas en mesure actuellement de communiquer une date de retour à un approvisionnement normal de la spécialité GARDENAL 50 mg, comprimé pour les établissements de santé mais nous ne manquerons pas de vous tenir informés de l'évolution de la situation.

Sanofi-aventis France

Siège social : 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France Tél. : +33 (0)1.41.24.70.00 - www.sanofi.fr

S.A. au capital de 62 537 664 € - RCS Créteil 403 335 904 - Siret 403 335 904 00062 - N° TVA

intracommunautaire : FR 42403335904

Adresse postale : 82 avenue Raspail, 94255 Gentilly Cedex, France



Pour toute question ou demande d'information médicale complémentaire, notre département d'Information Médicale et Scientifique est à votre disposition du lundi au vendredi de 9h00 à 18h00 aux numéros suivants:

- Depuis la métropole :

| | |
|----------------------|--------------------------|
| 0 800 394 000 | Service & appel gratuits |
|----------------------|--------------------------|
- Depuis les DROM-COM :

| | |
|----------------------|--------------------------|
| 0 800 626 626 | Service & appel gratuits |
|----------------------|--------------------------|

Vous pouvez également nous adresser directement vos demandes d'information médicale en utilisant notre formulaire de contact.

Ce formulaire est disponible sur le site [sanofi.fr](http://www.sanofi.fr), dans la rubrique « nous contacter » (<http://www.sanofi.fr/fr/nous-contacter>), en cliquant sur le lien surligné en bleu, affiché avant les numéros de téléphone de l'information médicale.

Sanofi-aventis France prend en charge l'exploitation de cette spécialité importée, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou directement via le site de déclaration des effets indésirables www.signalement-sante.gouv.fr en précisant le nom et le numéro de lot du produit.

Conscients des désagréments engendrés par cette situation, nous vous remercions pour votre compréhension et vous prions de croire, Madame, Monsieur et Cher Confrère, à l'assurance de nos salutations distinguées.

Nathalie Le Meur

Pharmacien Responsable

*Electronically signed by: Nathalie LE-MEUR
Reason: validation
Date: May 31, 2021 16:01 GMT+2*

Sanofi-aventis France
Siège social : 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France Tél. : +33 (0)1.41.24.70.00 - www.sanofi.fr
S.A. au capital de 62 537 664 € - RCS Créteil 403 335 904 - Siret 403 335 904 00062 - N° TVA
intracommunautaire : FR 42403335904
Adresse postale : 82 avenue Raspail, 94255 Gentilly Cedex, France

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GARDENAL 50 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phénobarbital 50 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : amidon de blé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte :

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

Chez l'enfant :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

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

Enfants (selon le poids)

- Inférieur à 20 kg : 5 mg/kg par jour,
 - Entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg par jour,
 - Au-dessus de 30 kg : 2 à 3 mg/kg par jour,
- en une ou deux prises.

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

Adultes

2 à 3 mg/kg par jour.

Une seule prise par jour au coucher (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

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, le sofosbuvir ou le voriconazole (voir rubrique 4.5).

En association avec le millepertuis.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coéliquie).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le phénobarbital, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

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

Risque suicidaire

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

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires.

Réactions cutanées graves

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

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

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

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

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

Femmes en âge de procréer et femmes enceintes

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 du phénobarbital pendant la grossesse ;
- la patiente doit utiliser une contraception efficace, en tenant compte du risque d'échec des contraceptifs hormonaux en raison du caractère inducteur enzymatique du phénobarbital (voir rubriques 4.5 et 4.6).

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

Liées aux excipients :

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

Précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

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

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

Associations contre-indiquées

+ Acide cholique

Effet antagoniste du phénobarbital.

+ Cobicistat

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

+ 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.

+ Sofosbuvir

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

+ 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.

+ Œstroprogestatifs 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 méthode alternative contraceptive, pendant la durée de l'association et un cycle suivant (voir rubrique 4.6).

+ Lopinavir, Ritonavir, Bocéprévir

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

+ Abiraténone

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiraténone, 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.

+ Itraconazole

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

+ Ivacaftor

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

+ Inhibiteurs des tyrosine kinases (axitinib, bosutinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, erlotinib, géfitinib, 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.

+ 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 (hyperammoniémie), avec risque accru d'encéphalopathie, par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital.

Surveillance clinique et biologique régulière.

Réduction immédiate des doses de phénobarbital, dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler les concentrations plasmatiques des deux antiépileptiques. 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, électrocardiogramme (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.

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'immunosuppresseur et de son efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Les concentrations plasmatiques doivent être surveillées.

+ Corticoïdes (gluco-, minéralo-)

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

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

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

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

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

+ Felbamate

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

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

+ Folates

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

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

+ Hormones thyroïdiennes

Par extrapolation d'autres inducteurs bien caractérisés :

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

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

+ Hydrocortisone

Risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation.

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

+ Hydroquinidine, quinidine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des quinidiniques (augmentation du métabolisme hépatique).

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

+ 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 par l'inducteur.

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

+ Tiagabine

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

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

Associations à prendre en compte

+ Amitriptyline/Amitriptylinoxide

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

+ Anticancéreux

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

+ Antiépileptiques : Lamotrigine

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

+ Autres dépresseurs du SNC : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; benzodiazépines ; anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple, 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 anticémitiale. Prudence quant à l'interprétation des concentrations plasmatiques.

+ 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, forsphénytoïne)

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

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

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

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

+ Pérampanel

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

+ Procarbazine

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

+ Propranolol

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

+ Rivaroxaban

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène. En cas d'instauration d'un traitement chez une femme en âge de procréer, on s'assurera de l'absence de grossesse et on l'informerait du risque en cas d'exposition au cours de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. En raison du caractère inducteur enzymatique du phénobarbital, le traitement par GARDENAL peut conduire à une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Si l'association s'avère nécessaire, utiliser une méthode additionnelle de type mécanique.

Si une grossesse est envisagée, l'arrêt du traitement doit être envisagé sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques en général

Un avis médical spécialisé doit être donné aux femmes en âge de procréer, avec une réévaluation régulière du traitement, par un médecin spécialiste. Celles-ci doivent être informées, avant le début du traitement, de la nécessité d'anticiper un projet de grossesse. Lorsqu'une femme envisage une grossesse, la nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée et un suivi adapté mis en place. Une polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie ; ce risque varie en fonction des antiépileptiques co-administrés et est, en particulier, plus important si la polythérapie inclut le valproate.

Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves.

Risque lié au phénobarbital

Le phénobarbital traverse le placenta. Les concentrations maternelles et néonatales sont similaires.

Malformations congénitales :

Chez l'Homme, le phénobarbital peut entraîner un risque de malformations environ 3 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 2-3%, en particulier des fentes labiales et/ou palatines, de malformations cardiaques et d'hypospadias. Des dysmorphies faciales, des microcéphalies et des hypoplasies des ongles et des doigts ont également été rapportées. Des données publiées suggèrent une relation dose-effet mais celle-ci reste à confirmer.

Troubles développementaux :

Les études relatives aux troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital sont contradictoires mais celles-ci ne permettent pas d'exclure un risque.

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 et de la nécessité d'anticiper un projet de grossesse ;
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace et ininterrompue pendant le traitement par GARDENAL et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par GARDENAL (voir rubrique 4.5). 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. Si l'association s'avère nécessaire, utiliser une méthode de contraception additionnelle, par exemple de type mécanique.

Si une femme envisage une grossesse

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.

Chez la femme enceinte

En cas de grossesse, il convient d'évaluer soigneusement les risques et les bénéfices du traitement par GARDENAL pour la mère et le fœtus, et d'évaluer si le traitement par GARDENAL peut être poursuivi ou remplacé par un traitement alternatif plus approprié. Si après ré-évaluation, le traitement par phénobarbital devait absolument être maintenu pendant la grossesse :

- Il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace. Un contrôle régulier des concentrations plasmatiques est recommandé pour ajuster la posologie.
- L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au phénobarbital. Toutefois, compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j 1 mois avant et 2 mois après la conception.
- Une surveillance prénatale spécialisée orientée sur les malformations décrites ci-dessus doit être instaurée.

La patiente doit être pleinement informée des risques.

Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement/ Chez le nouveau-né

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent parfois provoquer chez le nouveau-né de mère traitée :

Un syndrome hémorragique pouvant survenir lors de l'accouchement ou dans les premiers jours de vie. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et l'administration de vitamine K1 par voie parentérale (IM ou IV lente) à la naissance, chez le nouveau-né semblent efficaces. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.

Des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, qu'une supplémentation de la mère en vitamine D au cours du 3^{ème} trimestre semble pouvoir prévenir.

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).

Suivi post natal / Chez l'enfant : en cas d'exposition pendant la grossesse, un suivi rapproché du développement neurocomportemental de l'enfant est à instaurer et une prise en charge adaptée doit être mise en place au plus tôt en cas de nécessité.

Allaitement

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

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

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

Rare : perturbation de l'attention.

Fréquence indéterminée : dyskinésie.

Affections psychiatriques

Fréquent : anomalies du comportement, agitation, agression.

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

Fréquence indéterminée : syndrome de dépendance.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

Fréquence indéterminée :

- érythème pigmenté fixe,
- possibles réactions cutanées graves telles que des cas extrêmement rares de nécrolyse épidermique toxique (NET), de syndrome de Stevens-Johnson (SJS), de dermatite exfoliatrice (voir rubrique 4.4),
- réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) (voir rubrique 4.4).

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

Affections hépatobiliaires

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

Fréquence indéterminée : hépatites.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

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

Fréquence indéterminée :

- rétraction de l'aponévrose plantaire (maladie de Ledderhose), induration des corps caverneux (maladie de 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 : pancytopénie, anémie aplasique, anémie par carence d'acide folique, agranulocytose, neutropénie leucopénie, thrombocytopénie.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, vomissements.

Affections congénitales, familiales et génétiques

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIEPILEPTIQUE ; code ATC : N03AA02

GARDENAL est constitué par :

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

1000 comprimés en boîte.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

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

34009 304 251 3 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

34009 550 426 0 0 : 1000 comprimés en boîte.

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II