

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PHENOBARBITAL STEROP 100 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le phénobarbital 100 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables pour voie orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Crises d'épilepsie à l'exception du petit mal; cependant, dans le petit mal, le phénobarbital peut être prescrit en association avec le médicament spécifique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Comprimés sécables pour voie orale.

Posologie

Ces comprimés à 100 mg sont réservés à l'adulte. Ils ne conviennent pas à un usage pédiatrique.

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 et ne peut dépasser 40 mg/l. Le prélèvement s'effectue généralement le matin.

La dose maximale journalière est de 800 mg (400 mg en une fois).

La posologie sera diminuée chez les patients insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, âgés et éthyliques.

Les barbituriques peuvent entraîner une dépendance physique et psychique : une interruption brusque du traitement ou même une réduction trop rapide de la posologie peuvent provoquer un syndrome de sevrage, voire précipiter une crise convulsive. Lorsqu'il faut réduire la posologie ou arrêter le traitement, il convient de le faire toujours de façon très progressive.

Par ailleurs, l'association du phénobarbital avec un autre anticonvulsivant nécessite un contrôle des taux plasmatiques de ce dernier en raison des interférences possibles sur son métabolisme. D'autre part, 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 au phénobarbital ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques.
- Porphyrines, insuffisances respiratoires sévères.
- Insuffisances rénale ou hépatique graves.
- Affection respiratoire avec dyspnée ou obstruction.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Diminuer éventuellement la posologie chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques (surveillance biologique car risque d'encéphalopathie hépatique), les sujets âgés et les éthyliques.
- L'absorption de boissons alcoolisées est formellement déconseillée pendant le traitement (potentialisation réciproque).

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/ 24h.) chez la mère dans le mois précédant l'accouchement, et un apport adapté de phytoménadione au moment de la naissance chez le nouveau-né (0,5 à 1 mg en injection I.M. ou I.V. lente) et répété si nécessaire 6 à 8 heures plus tard, semblent efficaces.
- Rarement : un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace), des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse.

La prise prolongée de phénobarbital peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance qui impose, en cas d'interruption de traitement, un sevrage progressif.

L'arrêt brutal du traitement à doses antiépileptiques efficaces peut entraîner des crises convulsives et un état de mal, surtout en cas d'éthylisme surajouté.

La survenue de tolérance concerne les différents effets des barbituriques, mais pas leur toxicité.

La prudence sera également de mise en cas de dépression, d'insuffisance pulmonaire, de même que chez les patients ayant des antécédents d'abus de drogues.

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 comportements 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.

Ce médicament contient du saccharose. Les personnes souffrant d'intolérance héréditaire rare au fructose, du syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions avec d'autres médicaments :

-*Anticoagulants coumariniques* : Effet anticoagulant diminué (induction enzymatique). La dose de warfarine doit être augmentée (en moyenne de 25%, mais jusqu'à 50% en plus) en fonction des tests de coagulation. A l'inverse, l'arrêt du phénobarbital peut provoquer une hémorragie.

- *Contraceptifs oraux* (estro-progestatifs) : Effet contraceptif diminué et risque de survenue d'une grossesse. Il faut augmenter la dose quotidienne d'éthinylestradiol (jusqu'à atteindre 80 à 100 µg/jour) ou utiliser une autre méthode contraceptive.

-*Corticostéroïdes* : Diminution d'activité des corticostéroïdes, d'où il faut en augmenter les doses.

-*Antidépresseurs tricycliques* : Les tricycliques abaissent le seuil convulsif tandis que le phénobarbital peut diminuer l'effet des tricycliques, abaissant notamment leur taux sanguin.

-*Dépresseurs du Système Nerveux Central et alcool* : Risque d'augmentation de l'effet dépressif sur le SNC (avec neuroleptiques, IMAO, ...).

-*Antiprotéases HIV* : ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir : Risque de diminution d'activité de ces médicaments à la suite de l'effet d'induction enzymatique du phénobarbital.

-*Inhibiteurs calciques* : Le taux de vérapamil, fêlodypine, et nimodipine sont diminués par le phénobarbital.

-*Paracétamol* : Risque d'hépatotoxicité dû à l'effet inducteur enzymatique du phénobarbital (surtout en cas d'usage prolongé ou excessif de paracétamol).

-*Autres interactions potentielles* : Diminution de l'activité des substances suivantes : Alprénolol, Chloramphénicol, Clozapine, Cyclosporine, Digitoxine, Doxycycline, Griséofulvine, Méthadone, Métoprolol, Métronidazole, Paroxétine, Propafénone, Propranolol, Quinidine, Teniposide, Théophylline.

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 (R) », il y a une possibilité de réactivité croisée significative avec le phénobarbital, le sécobarbital, et le butobarbital, avec comme conséquence possible une fausse augmentation des taux de pentobarbital.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié aux anti-épileptiques : Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance de femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 % environ) de la population générale.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.

Il est établi aussi que la déficience en acide folique entraînée par le phénobarbital (et/ou la phénytoïne), en cas d'administration chronique pendant la grossesse , peut être à l'origine de malformations du tube neural. Il est donc nécessaire de prescrire de l'acide folique (à la dose de 4 mg par jour en ce cas) à une femme enceinte traitée par le phénobarbital.

Par ailleurs, l'interruption brutale du traitement anti-épileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.

Pendant la grossesse, un traitement anti-épileptique efficace par le phénobarbital ne doit donc pas être interrompu. Il est cependant déconseillé de débuter un traitement par phénobarbital en période de grossesse.

Risques liés au phénobarbital chez le nouveau-né :

Les anti-épileptiques, particulièrement le phénobarbital, ont parfois pu provoquer un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez les nouveau-nés de mères traitées. Une prévention par la vitamine K1 per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né semblent efficaces.

Par ailleurs, les nouveau-nés de mères traitées par des barbituriques durant le dernier trimestre de la grossesse peuvent, dans le 14 jours suivant la naissance, présenter un syndrome de sevrage susceptible de se manifester par une hyperirritabilité, des mouvements anormaux, une succion inefficace et des convulsions.

Dans de rares cas, des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse peuvent également survenir.

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 des patients sera attirée sur les risques de somnolence diurne attachée à l'emploi de ce médicament.

4.8 Effets indésirables

- Effets sur le système nerveux central : De la léthargie, des maux de tête et des vertiges peuvent survenir au cours du traitement par le phénobarbital. Chez certains patients, on peut également observer de l'excitation, de la nervosité, du délire, de la dyskinésie, voire des convulsions. De l'ataxie et de la dysarthrie ont été rapportées avec des taux plasmatiques supra thérapeutiques en phénobarbital. Ces manifestations cèdent cependant à une réduction de la dose.

Le phénobarbital peut aussi être à l'origine d'ataxie et de confusion mentale chez la personne âgée. En pédiatrie, le trouble de comportement le plus couramment rapporté lors de traitements par le phénobarbital est l'hyperactivité.

- Effets gastro-intestinaux : Le phénobarbital peut provoquer des nausées, des vomissements et de la constipation.

- Effets sur les reins et le système génito-urinaire : De la néphrite interstitielle aiguë a été rapportée avec le phénobarbital, de même qu'un cas isolé de néphropathie.

- Effets 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.

- Effets dermatologiques : Dans de rares cas, le phénobarbital peut provoquer des effets indésirables dermatologiques incluant urticaire, angioedème, rash morbilliforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell), pemphigus vulgaire et macules violacées discrètes. Ces effets sont liés à des réactions d'hypersensibilité au phénobarbital.

- Effets musculo-squelettiques : Des cas assez fréquents de troubles articulaires et musculo-squelettiques incluant douleurs scapulaires et maladies de Dupuytren, de Ledderhose et de Peyronie ont été rapportés lors de traitements par le phénobarbital. Il a été suggéré dans ce cas de remplacer le phénobarbital par la carbamazépine, la phénytoïne ou l'acide valproïque.

- Effets hématologiques : Le phénobarbital a été associé à de rares cas de purpura thrombocytopénique, d'anémie mégalo-blastique, de leucopénie, d'agranulocytose, de macrocytose et méthémoglobinémie ou de lymphocytose.

- Effets endocriniens ou métaboliques :

- Des cas d'ostéomalacie et d'hypocalcémie ont été rapportés chez des patients recevant un traitement à long terme (càd de plus de 6 mois) par le phénobarbital. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'en induisant les enzymes microsomiales hépatiques, le phénobarbital augmente le métabolisme de la vitamine D et diminue ainsi ses taux circulants. L'administration journalière de petites quantités de vitamine D peut aider à corriger les modifications biochimiques provoquées par l'ostéomalacie.
- Quelques cas d'anomalies lipidiques, se traduisant par des taux plus élevés de cholestérol total et de LDL (low-density lipoprotein)- cholestérol et des taux plus faibles de triglycérides ont été rapportés chez des enfants et adolescents traités par le phénobarbital.
- Le phénobarbital peut provoquer une insuffisance d'absorption phosphocalcique.

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

- Effets mutagènes et carcinogènes : Le phénobarbital s'est révélé mutagène et donc susceptible de provoquer des altérations d'ADN dans des études in vitro.

- Syndrome de sevrage : Le sevrage barbiturique peut être sévère, voire fatal. Des manifestations mineures surviennent 8 à 12 heures après la dernière dose. Elles comprennent : anxiété, contractions musculaires, 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.

4.9 Surdosage

Symptômes :

Un risque accru de surdosage existe en cas de prise concomitante d'alcool ou de pathologie sous-jacente.

Dans l'heure suivant une prise massive, surviennent : nausées, vomissements, céphalées, obnubilation, confusion mentale, voir coma accompagné d'un syndrome neurovégétatif caractéristique (bradypnée irrégulière, encombrement trachéobronchique, hypotension artérielle), risque de collapsus cardiorespiratoire et de troubles de l'équilibre acide-base.

Traitement :

Si le malade est conscient et vu moins de 2 heures après la prise, on peut essayer d'induire des vomissements. Dans tous les cas, il y a lieu d'hospitaliser le patient et d'instaurer un traitement symptomatique en milieu spécialisé : hémodialyse ou hémofiltration + ventilation assistée et contrôle des fonctions vitales; lavage d'estomac + administration de 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 patient épileptique, il y a lieu de tenir compte du fait que le sevrage brutal peut provoquer des crises convulsives et un état de mal. Après contrôle de la phase aiguë de l'intoxication, la réinstauration du traitement anti-épileptique devra se faire de manière progressive.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : barbituriques (à longue durée d'action)

Code ATC : N03AA02

Les barbituriques agissent en inhibant réversiblement l'activité de toutes les cellules excitables, mais toutes les cellules ne sont pas affectées à des doses ou concentrations sériques équivalentes. Le système nerveux central est plus sensible aux actions des barbituriques et, aux doses hypnotiques et sédatives, seuls des effets mineurs sont observés aux niveaux des muscles squelettiques, cardiaques ou lisses.

L'effet dépresseur des barbituriques sur le système nerveux central va de la sédation à l'anesthésie générale.

Le phénobarbital est principalement utilisé pour ses propriétés anticonvulsivantes, et son action se manifeste par une limitation de l'ampleur de la crise et par une augmentation du seuil épileptogène. 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. Le mécanisme d'action du phénobarbital et des autres barbituriques peut donc s'expliquer par des effets « GABA-like », suggérant des similitudes avec les benzodiazépines. Les barbituriques diffèrent cependant des benzodiazépines par une moindre sélectivité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : L'absorption du phénobarbital par le tractus gastro-intestinal peut varier de 80 à 100 %, en fonction de la formulation.

Le pic plasmatique après administration orale est atteint en 1 à 2 h, et la durée d'action après une dose unique est de 10 à 12 heures.

Distribution : 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.

Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 20 à 60 %.

Metabolisation et élimination : Le phénobarbital est à la fois métabolisé (± 75 %) dans le foie (en un dérivé hydroxy inactif, qui est ensuite glucoro- ou sulfoconjugué) et excrété par le rein sous forme inchangée (± 25 %). L'excrétion urinaire peut être augmentée par une alcalinisation des urines.

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

Résumé des caractéristiques du produit

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose, amidon de pomme-de-terre, povidone, gélatine, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, talc, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs en plastique de 100 et 250 comprimés pour usage hospitalier.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

LABORATOIRES STEROP - Avenue de Scheut, 46-50 -B-1070 Bruxelles.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE240746

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

Date de première autorisation : 22/12/2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2012

Statut légal de délivrance : sur prescription médicale

Date d'approbation du texte : 09/2012

