

Mentions légales complètes ALEPSAL®

ALEPSAL 15 mg, ALEPSAL 50 mg, ALEPSAL 100 mg, ALEPSAL 150 mg, comprimés Composition

Phénobarbital 15 mg, caféine anhydre 3,750 mg pour un comprimé – Phénobarbital 50 mg, caféine anhydre 12,50 mg – Phénobarbital 100 mg, caféine anhydre 25 mg – Phénobarbital 150 mg, caféine anhydre 37,50 mg. **Excipients** : Polymère de la carboxyméthylcellulose sodique (ACDISOL), polysorbate 80, povidone (PLASDONE KW 29-32), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (EMCOCELL), caramel, chlorophylle cuivrique 100 %.

Indications Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique dans le traitement des épilepsies généralisées (crise cloniques, toniques, tonico-cloniques) ou dans le traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire).

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, et 85 µmol/l soit 20 mg/l chez l'enfant) **Enfants** : selon le poids : inférieur à 20kg : 5 mg/kg/j ; entre 20 et 30kg : 3 à 4 mg/kg/j ; au dessus de 30kg : 2 à 3 mg/kg/j. 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/j. Une seule prise par jour au coucher. **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 Saquinavir et l'Ifosfamide (phénobarbital utilisé à visée prophylactique), en association avec le millepertuis. Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes : - en association avec l'alcool et les estroprogestatifs et progestatifs utilisés comme contraceptifs (voir Interactions), - allaitement. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** **Mises en garde** : 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. **Précautions d'emploi** : L'administration de phénobarbital sera interrompue en cas de manifestations d'hypersensibilité, d'atteinte cutanée ou hépatique. Diminuer éventuellement la posologie chez les insuffisants rénaux, les insuffisants hépatiques (surveillance biologique, car risque d'encéphalopathie hépatique), les sujets âgés et les éthyliques. L'absorption de boissons alcoolisées est fortement déconseillée pendant le traitement (potentialisation réciproque). Chez l'enfant soumis au traitement par le phénobarbital au long cours, adjonction d'un traitement prophylactique du rachitisme: vitamine D₂ (1200 à 2000 UI/jour) ou 25-OH-vitamine D₃. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** **Associations contre-indiquées** : **Saquinavir** : Risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. **Ifosfamide** : (Phénobarbital à visée prophylactique) Risque de majoration de la neurotoxicité par augmentation du métabolisme hépatique de l'Ifosfamide par le phénobarbital. **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)** : Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Associations nécessitant des précautions d'emploi : *Acide valproïque, 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 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. *Anticoagulants oraux* : Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral, pendant le traitement par le phénobarbital et 8 jours après son arrêt. *Antidépresseurs imipraminiques* : Les antidépresseurs imipraminiques favorisent la survenue de crises convulsives généralisées. Surveillance clinique et augmentation éventuelle des doses d'antiépileptiques. *Ciclosporine, tacrolimus* : (Par extrapolation à partir de la rifampicine) Diminution des concentrations plasmatiques de l'immunodépresseur et de son efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique. Augmentation de la posologie de l'immunodépresseur sous contrôle des concentrations plasmatiques. Diminution de la posologie à l'arrêt de l'inducteur. *Corticoïdes (gluco-, minéralo-)* : (Voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique: les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt. *Digitoxine* : Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la digitoxine (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle de la digitoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digitoxine pendant l'association et après l'arrêt du phénobarbital ou bien préférer la digoxine, moins métabolisée par le foie. *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. *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. *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 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. *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. *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. *Ifosfamide* : Risque de majoration de la neurotoxicité par augmentation du métabolisme hépatique de l'ifosfamide par le phénobarbital. En cas de traitement par le phénobarbital antérieur à la chimiothérapie: surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'anticancéreux. *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. *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. *Progabide* : Augmentation possible des concentrations plasmatiques du phénobarbital. Diminution vraisemblable des concentrations plasmatiques de progabide (non vérifiée). Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques du phénobarbital. Adaptation éventuelle des posologies. *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. *Zidovudine* : (Par extrapolation à partir de la rifampicine) Risque de diminution de l'efficacité de la zidovudine par accélération de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique régulière. Associations à prendre en compte : *Alprénolol, métoprolol, propranolol (Bêtabloquants)* : Diminution des concentrations plasmatiques de ces bêtabloquants avec réduction de leurs effets cliniques (accélération de leur métabolisme hépatique). A prendre en compte, pour ces bêtabloquants éliminés essentiellement par biotransformation hépatique. *Autres antidépresseurs du SNC : Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (carbamates, captodiamine, étifoxine), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques, antihistaminiques H₁ sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide* : Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. *Carbamazépine* : Diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticonvulsivante. A prendre en compte, en particulier pour l'interprétation des concentrations plasmatiques. *Méthotrexate* : Augmentation de la toxicité hématologique par inhibition additive de la dihydrofolate réductase. *Morphiniques (analgésiques), benzodiazépines* : Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage. *Phénytoïne* : 1. En cas de traitement antérieur par le phénobarbital 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, 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, possibilité d'effets toxiques de la phénytoïne; b) quelquefois les concentrations de phénytoïne peuvent être augmentées (inhibition du métabolisme par compétition). *Procarbazine* : Augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine. **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. 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. 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 le 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 ALEPSAL 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. 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. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou 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. **Effets indésirables** Somnolence en début de journée, réveil difficile avec parfois difficultés pour articuler, troubles de la coordination et de l'équilibre, rarement des vertiges avec céphalées, réactions cutanées le plus souvent sous forme d'éruptions maculo-papuleuses morbiliformes ou scarlatiniformes, possibilité de réactions cutanées graves incluant de très rares cas de syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, effets hépatiques: une augmentation isolée de la gammaglutamyltranspeptidase, liée au caractère inducteur enzymatique hépatique du phénobarbital, peut être observée. En règle générale, cette augmentation est sans signification clinique. Une élévation, isolée et modérée d'une transaminase et/ou des phosphatases alcaline est très occasionnellement observée. Très rares cas d'hépatites. Syndrome d'hypersensibilité: Des réactions d'hypersensibilité multisystémique avec le plus souvent fièvre, éruption cutanée, éosinophilie et atteinte hépatique ont été rapportées. 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. Arthralgies (syndrome épaule-main ou «rhumatisme gardénalique»). Troubles de l'humeur. Anémie mégalo-blastique par carence d'acide folique. La prise prolongée de phénobarbital (100 mg par jour pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance. 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 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.ansm.sante.fr **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. **Propriétés pharmacologiques** *Propriétés pharmacodynamiques* ANTIEPILEPTIQUE. Le phénobarbital est un barbiturique. Il présente des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques. La caféine atténue la somnolence des débuts de traitement selon la sensibilité du sujet. Code ATC : N : Système Nerveux Central. *Propriétés pharmacocinétiques* : Environ 80% du phénobarbital administré par la voie orale sont absorbés par le tractus gastrointestinal ; le pic plasmatique est atteint en 8 heures environ chez l'adulte et en 4 heures environ 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. Le phénobarbital est partiellement lié aux protéines plasmatiques (50% chez l'adulte et 60% chez l'enfant). 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) **Durée de conservation** : *Alepsal 15mg-50mg-100mg* : 3 ans. A conserver à l'abri de l'humidité. *Alepsal 150mg* : 3ans. A conserver à une température ne dépassant pas +25°C. A conserver dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. **AMM Alepsal 15 mg 34009 328 962 7 1** (boite de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées) **AMM Alepsal 50 mg 34009 300 222 9 0** (boite de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées) **AMM Alepsal 100 mg 34009 328 961 0 3** (boite de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées) **Alepsal 150 mg 34009 331 330 8 5** (boite de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées) **Remb Séc Soc. à 65% Agréé coll. Liste II. Prix Alepsal 15 mg 1,25€ Alepsal 50 mg 1,26 € Alepsal 100 mg 1,89€ Alepsal 150 mg 3,38€** **Médicament soumis à prescription médicale.**

Laboratoires Genévrier – BP 47 – 06901 Sophia Antipolis Cedex – Tel 04 92 91 15 60 – Fax 04 92 91 15 30 – www.laboratoires-genevrier.com

MLC- ALEPSAL 15-50-100-150 mg comprimé-10.2016