

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 décembre 2016

phénobarbital

GARDENAL 10 mg, comprimé

B/80 comprimés (CIP : 34009 304 250 7 7)

GARDENAL 50 mg, comprimé

B/30 comprimés (CIP : 34009 304 251 3 8)

GARDENAL 100 mg, comprimé

B/20 comprimés (CIP : 34009 304 253 6 7)

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

1 flacon(s) en verre de 1 lyophilisat(s) - 1 ampoule(s) en verre de 2 ml (CIP : 34009 328 620 9 2)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	N03AA02 (Antiépileptique, barbituriques et dérivés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>GARDENAL 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés</u> <i>Chez l'adulte et chez l'enfant :</i> « Soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. • Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire » <p><u>GARDENAL 40 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - « 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 : <ul style="list-style-type: none"> • épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. • épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : GARDENAL 10 mg, comprimé : 15/11/1994 GARDENAL 50 mg, comprimé : 19/10/1989 GARDENAL 100 mg, comprimé : 10/11/1989 GARDENAL 40 mg/2 ml, solution injectable : 15/11/1994 Rectificatif de l'AMM en date du 21/12/2015 (cf. partie 04.2 et « Annexe »)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II
Classification ATC	N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AAA Barbituriques et dérivés N03AA02 phénobarbital

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 19 octobre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de GARDENAL était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

GARDENAL 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés

Chez l'adulte et 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 »

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

- « 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données bibliographiques d'efficacité :

- Une étude de phase III¹, en simple aveugle, ayant comparé l'efficacité du phénobarbital, de la phénytoïne et du lorazépam par voie injectable dans le traitement des convulsions chez les nouveau-nés ;
- Une méta-analyse² ayant évalué l'efficacité de 5 antiépileptiques intraveineux (lacosamide, lévétiracétam, valproate, phénytoïne et phénobarbital) dans le traitement des états de mal épileptiques résistant aux benzodiazépines. Compte tenu d'une forte hétérogénéité entre les études cliniques sélectionnées, cette méta-analyse n'est pas prise en compte dans cet avis.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs et Bridging Report couvrant la période du 01/02/2009 au 31/01/2012). Les signaux de troubles liés à l'ostéopénie, d'agranulocytose et de sur-risque de malformations congénitales ont fait l'objet d'une mise à jour du RCP de GARDENAL.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatif de l'AMM en date du 21/12/2015) et ont notamment concerné les rubriques :

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes ;
- « 4.5 Interactions médicamenteuses » ;
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout des effets indésirables « agranulocytose », « neutropénie », « leucopénie » et « dermatite exfoliative » ;
- « 4.6 Grossesse et allaitement » : harmonisation des informations pour toutes les spécialités contenant du phénobarbital suite à l'évaluation de nouvelles données cliniques et précliniques (notamment issues des essais cliniques, de la pharmacovigilance et de la littérature) relatives à l'utilisation du phénobarbital pendant la grossesse.

► En aout 2015, l'ANSM a demandé au laboratoire une expertise sur l'ensemble des données disponibles (cliniques et précliniques, pharmacovigilance, littérature et essais cliniques) sur les troubles neuro-développementaux chez l'enfant exposé *in utero* au phénobarbital. Cette expertise est actuellement en cours d'évaluation par l'ANSM.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), GARDENAL a fait l'objet de 138 339 prescriptions, avec :

- 24 286 prescriptions de GARDENAL 10 mg, comprimé ;
- 39 058 prescriptions de GARDENAL 50 mg, comprimé ;
- 74 996 prescriptions de GARDENAL 100 mg, comprimé.

GARDENAL est majoritairement prescrit par les médecins généralistes (88%) dans les épilepsies, sans précision (63% des prescriptions).

¹ Solanki DI, Gohil JR, Patel AP. Comparative efficacy of phenobarbital, phenytoin and lorazepam for the treatment of neonatal seizures : A randomized Trial. J Clin Neonatol.2015

² Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: A meta-analysis of published studies. Seizure 23.2014

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5,6}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19/10/2011, la place de GARDENAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19/10/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▀ Les crises épileptiques sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, efficaces et mieux tolérées.

▀ La place des spécialités à base de phénobarbital sous formes orales dans la stratégie thérapeutique est limitée :

- au traitement de recours en cas de contrôle insuffisant des crises par les antiépileptiques actuellement utilisés en première intention ;
- et au traitement des patients traités depuis longtemps par phénobarbital et bien équilibrés, pour lesquels il n'y a pas lieu de modifier le traitement.

La spécialité GARDENAL forme injectable est un médicament de deuxième intention après une benzodiazépine injectable associée à la fosphénytoïne. Elle peut être utilisée en première intention dans certains états de mal épileptique chez le petit enfant, en association avec une benzodiazépine injectable.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GARDENAL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

³ National Institute for health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Jan. 2012.

⁴ American Epilepsy Society. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Currents.2015

⁵ Société française de neurologie. Recommandations de Bonnes pratiques, Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte.2014

⁶ Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia.2013;54(3):551-563

Annexe

Tableau comparatif du RCP des spécialités GARDENAL (rectificatif du 18 novembre 2013, du 25 avril 2014 et du 21 décembre 2015)

RCP d'avril 2010	RCP du 21 décembre 2015
<p><u>4.3. Contre-indications</u></p> <p>Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Porphyries.• Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques.• Insuffisance respiratoire sévère.• Traitement par le saquinavir, l'ifosfamide (phénobarbital utilisé à visée prophylactique) ou le voriconazole.• En association avec le millepertuis.• Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).	<p><u>4.3. Contre-indications</u></p> <p>Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Porphyries.• Antécédents d'hypersensibilité aux barbituriques.• Insuffisance respiratoire sévère. <p>Traitement par le saquinavir, le cobicistat, la rilpivirine, le telaprevir, l'acide cholique, le delamanid, l'ifosfamide (phénobarbital utilisé à visée prophylactique), le daclatasvir, le dasabuvir, l'ombitasvir-paritaprévir, le lédirasvir ou le voriconazole. (voir 4.5)</p> <ul style="list-style-type: none">• En association avec le millepertuis.• Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
<p><u>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>[...]</p>	<p><u>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Réactions cutanées graves :</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Si un patient développe un SSJ ou une NET sous phénobarbital, le phénobarbital ne doit plus jamais être pris par ce patient.</p> <p><u>Femmes en âge de procréer :</u></p> <p>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</p>

RCP d'avril 2010	RCP du 21 décembre 2015
	<p>chez une femme en âge de procréer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>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.</p>
<p><u>4.5. Interactions médicamenteuses</u></p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Ifosfamide (phénobarbital à visée prophylactique (épilepsie due à l'ifosfamide)) Risque de majoration de la neurotoxicité par augmentation du métabolisme hépatique de l'ifosfamide par le phénobarbital.</p> <p>+ Saquinavir Risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.</p>	<p><u>4.5. Interactions médicamenteuses</u></p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Acide cholique Effet antagoniste du phénobarbital</p> <p>+ Cobicistat Risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par l'inducteur</p> <p>+ Daclatasvir Diminution des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</p> <p>+ Dasabuvir Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par l'inducteur.</p> <p>+ Delamanid Diminution des concentrations plasmatique de delamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</p> <p>+ Ifosfamide (phénobarbital à visée prophylactique (épilepsie due à l'ifosfamide)) Risque de majoration de la neurotoxicité par augmentation du métabolisme hépatique de l'ifosfamide par le phénobarbital.</p> <p>+ Lédipasvir Diminution importante des concentrations plasmatiques du lédipasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique.</p> <p>+ Ombitasvir-paritaprévir Diminution des concentrations plasmatiques de la bithérapie par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</p> <p>+ Rilpivirine Diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur</p> <p>+ Saquinavir Risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.</p> <p>+ Telaprevir</p>

RCP d'avril 2010	RCP du 21 décembre 2015
<p>+ Voriconazole Risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</p> <p>+ Millepertuis Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Lopinavir, Ritonavir Risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.</p>	<p>Risque de diminution très importante des concentrations de télaprevir</p> <p>+ Voriconazole Risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</p> <p>+ Millepertuis Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>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.</p> <p>+ Estroprogestatifs et progestatifs (contraceptifs) (voir 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.</p> <p>+ Lopinavir, Ritonavir, Bocéprévir Risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.</p> <p>+ abiraténone Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiraténone, avec risque de moindre efficacité.</p> <p>+ apixaban Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.</p> <p>+ aprepitant Risque de diminution très importante des concentrations d'aprepitant</p> <p>+ bédaquiline Diminution des concentrations plasmatiques de bédaquiline par augmentation de son métabolisme par l'inducteur</p> <p>+ bosentan Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.</p> <p>+ dabigatran Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.</p> <p>+ dolutégravir Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.</p> <p>+ dronédarone Diminution importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.</p> <p>+ eribuline Risque de diminution des concentrations plasmatiques d'eribuline par l'inducteur</p>

RCP d'avril 2010

RCP du 21 décembre 2015

+ 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.

+ simeprevir

Diminution des concentrations plasmatiques de simeprevir 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

Associations faisant l'objet de 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.

+ Amprénavir, indinavir, nelfinavir

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

+ 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.

+ 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, 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.

+ 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, nelfinavir, 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 (androstanoalone, norethandrolone, testosterone)

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

RCP d'avril 2010

RCP du 21 décembre 2015

+ 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 éventuelles des doses d'antiépileptiques.

+ Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (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)

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.

[...]

+ 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

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

+ Anticoagulants oraux Antivitamines K

Diminution (ou rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'anticoagulant oral l'antivitamine K par (augmentation de son métabolisme hépatique) par l'anticonvulsivant inducteur. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral 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 (par extrapolation à partir de la rifampicine)

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 à l'arrêt de l'inducteur.

+ Corticoïdes (gluco-, minéralo-) (voie générale) (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

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.

[...]

+ 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.

+ 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 (épilepsie traitée); surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'anticancéreux.

RCP d'avril 2010	RCP du 21 décembre 2015
<p>(épilepsie traitée): surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'anticancéreux.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>[...] <u>Associations à prendre en compte</u> + Autres dépresseurs du SNC: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution); neuroleptiques; barbituriques; benzodiazépines; anxiolytiques autres que benzodiazépines: antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine);</p>	<p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ Saquinavir Risque de baisse de l'efficacité de l'antiprotéase par augmentation de son métabolisme hépatique.</p> <p>[...] <u>Associations à prendre en compte</u> + 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</p>

RCP d'avril 2010	RCP du 21 décembre 2015
<p>antihistaminiques H₁ sédatifs; antihypertenseurs centraux; autres: baclofène, pizotifène, thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. <i>De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines</i> Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être faite en cas de surdosage.</p> <p>+ 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 anticomitiale.</p> <p>+ 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).</p> <p>+ Phénytoïne (à prendre en compte dans l'interprétation des concentrations plasmatiques) 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).</p> <p>+ Procarbazine Augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine.</p>	<p>(amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine); antihistaminiques H₁ sédatifs; antihypertenseurs centraux; autres: baclofène, pizotifène, 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 faite fatale en cas de surdosage.</p> <p>+ Bortézomib, Cabazitaxel, Docetaxel Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.</p> <p>+ 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 anticomitiale.</p> <p>+ Irinotecan Diminution probable des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, avec risque d'échec du traitement cytotoxique.</p> <p>+ 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).</p> <p>+ Midazolam Risque de diminution des concentrations plasmatiques du midazolam par l'anticonvulsivant</p> <p>+ Phénytoïne (et par extension, forspénytoïne) (à prendre en compte dans l'interprétation des concentrations plasmatiques) 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).</p> <p>+ Pérampanel Diminution importante (jusqu'aux deux-tiers) des concentrations de pérampanel.</p> <p>+ Procarbazine Augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine.</p> <p>+ Rivaroxaban Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.</p>

4.6. Grossesse et allaitement**Grossesse****Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques:**

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieure à celui (3 pour cent environ) de la population générale; bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

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

L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.

Risque lié 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: le nombre des femmes exposées au phénobarbital pendant le premier trimestre dans les diverses études prospectives est encore trop limité pour qu'on puisse tirer une conclusion précise en ce qui la concerne; cependant, le risque, s'il existe, est faible.

Compte tenu de ces données:

- Chez une femme épileptique traitée par le phénobarbital, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception;
- Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique;
- Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le phénobarbital ne doit pas être interrompu.

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 anti-épileptiques 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

RCP d'avril 2010	RCP du 21 décembre 2015
<p>Nouveau-né Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, ont pu provoquer:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <i>per os</i> 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. Rarement: un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace). <p>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.</p>	<p>être utilisée (voir rubrique 4.5).</p> <p>Si une femme envisage une grossesse et chez la femme enceinte :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 : <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Nouveau-né Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, ont pu provoquer:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <i>per os</i> 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). <p>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.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, et dermatite exfoliatrice Effets hépatiques: une augmentation isolée de la gammaglutamyltrans-peptidase, 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 alcalines est très occasionnellement

RCP d'avril 2010	RCP du 21 décembre 2015
<p>élévation, isolée et modérée d'une transaminase et/ou des phosphatases alcalines est très occasionnellement observée. Très rares cas d'hépatites.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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). · 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. · Troubles de l'humeur. · Anémie mégaloblastique 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. · Des cas de rétraction de l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren), de l'aponévrose plantaire (maladie de Ledderhose) et des cas d'induration des corps caverneux (maladie de la Peyronie) ont été rapportés. <p>Les effets graves intéressant les systèmes hépatique et/ou dermatologique ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.</p>	<p>observée. Très rares cas d'hépatites.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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). · 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. · Troubles de l'humeur. · Anémie mégaloblastique par carence d'acide folique, agranulocytose, neutropénie et leucopénie. · La prise prolongée de phénobarbital (100 mg par jour pendant 3 mois) peut entraîner l'apparition d'un syndrome de dépendance. · Des cas de rétraction de l'aponévrose palmaire (maladie de Dupuytren), de l'aponévrose plantaire (maladie de Ledderhose) et des cas d'induration des corps caverneux (maladie de la Peyronie) ont été rapportés. · nausées, vomissements. <p>Les effets graves intéressant les systèmes hépatique et/ou dermatologique ainsi que les réactions d'hypersensibilité imposent l'arrêt du traitement.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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. www.ansm.sante.fr.</p>
<p><u>5.3. Données de sécurité préclinique</u> Sans objet.</p>	<p><u>5.3. Données de sécurité préclinique</u> L'expérimentation effectuée sur une seule espèce (souris) met en évidence un effet tératogène de type fente palatine.</p>