

## ALEPSAL

### Forme et présentation

Comprimé à 15 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg (blanc) : boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées (PVC/Alu) de 15.

### Composition

	Cp 15 mg	Cp 50 mg	Cp 100 mg	Cp 150 mg
Phénobarbital (DCI)	15 mg	50 mg	100 mg	150 mg
Caféine anhydre	3.6 mg	12.5 mg	25 mg	87.5 mg

Excipients : croscarmellose sodique, polysorbate 80, povidone, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, colorant caramel, chlorophylle.

### Indications

Chez l'adulte : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques).

Traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire).

Chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques).

Traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire).

### 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 mol/l chez l'adulte, soit 15 à 30 mg/l et 85 mol/l, soit 20 mg/l chez l'enfant).

Enfants : selon le poids :

- inférieur à 20 kg : 5 mg/kg par jour,
- entre 20 et 30 kg : 3 à 4 mg/kg par jour,
- au-dessus de 30 kg : 2 à 3 mg/kg par jour.

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

Adultes : 2 à 3 mg/kg par jour.

Une seule prise par jour (cf. Propriétés pharmacocinétiques) 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).

Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :

- En association avec l'alcool et les estroprogestatifs utilisés comme contraceptifs (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'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 (1.200 à 2.000 UI/jour) ou 25-OH-vitamines 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.

### *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.

Éviter 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'anti-arythmique (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.

- Folate

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 par la phénythoïne, 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 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 quinidiques (augmentation du métabolisme hépatique).

Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques ; si besoin, adaptation de la posologie de l'anti-arythmique 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 théophylline. Adaptation éventuelle de la posologie 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).

À 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, captodiame, 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 anticomitale.

À 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 de 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. À 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 (hyper-éosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine.

## **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 supérieur 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 que l'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.

### *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,
- 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 et à utiliser des machines

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence et de vertiges attachés à l'emploi du phénobarbital.

## 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 alcalines 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 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.

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

## 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 :*

ANTIÉPILEPTIQUE (N : Système Nerveux Central).

Alepsal est constitué par :

- du phénobarbital.

Le phénobarbital est un barbiturique. Il présente des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques.

- de la caféine.

La caféine atténue la somnolence des débuts de traitement selon la sensibilité du sujet.

*Propriétés pharmacocinétiques*

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

La demi-vie plasmatique est de 50 à 140 heures chez l'adulte et de 40 à 70 heures 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 inchangé (d'autant plus que les urines sont alcalines).

### **Précautions particulières de conservation**

A l'abri de l'humidité

### **LISTE II**

#### **A.M.M.**

3289627 (val 88, révisée 95) 30 cp 15 mg

3002229 (val 88, révisée 95) 30 cp 50 mg

3289610 (val 88, révisée 95) 30 cp 100 mg

3313308 (val 88, révisée 95) 30 cp 150 mg

#### **Prix :**

1.82 € (30 comprimés à 15 mg).

1,84 € (30 comprimés à 50 mg).

2.70 € (30 comprimés à 100 mg).

4.43 € (30 comprimés à 150 mg).

Remb. Séc Soc à 65% - Agréé Collect.

Pour une information complète, consulter le dictionnaire Vidal. Laboratoires GENEVRIER S.A. - B.P. 47  
- 06901 Sophia-Antipolis cedex - Tél : 04 92 91 15 60 Fax : 04 92 91 15 30

<http://www.laboratoires-genevrier.com>