

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 - NOME DO MEDICAMENTO

Fenobarbital Labesfal, 30 mg/2 ml, Solução Injetável
Fenobarbital Labesfal, 40 mg/1 ml, Solução Injetável
Fenobarbital Labesfal, 100 mg/2 ml, Solução Injetável
Fenobarbital Labesfal, 100 mg/1 ml, Solução Injetável
Fenobarbital Labesfal, 200 mg/2 ml, Solução Injetável
Fenobarbital Labesfal, 200 mg/1 ml, Solução Injetável

2 - COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fenobarbital Labesfal, 30 mg/2 ml, Solução injetável
Cada ml de solução injetável contém 15 mg de fenobarbital sódico.

Fenobarbital Labesfal, 40 mg/1 ml, Solução injetável
Cada ml de solução injetável contém 40 mg de fenobarbital sódico.

Fenobarbital Labesfal, 100 mg/2 ml, Solução injetável
Cada ml de solução injetável contém 50 mg de fenobarbital sódico.

Fenobarbital Labesfal, 100 mg/1 ml, Solução injetável
Fenobarbital Labesfal, 200 mg/2 ml, Solução injetável
Cada ml de solução de injetável contém 100 mg de fenobarbital sódico.

Fenobarbital Labesfal, 200 mg/1 ml, Solução injetável
Cada ml de solução injetável contém 200 mg de fenobarbital sódico.

Excipiente(s) com efeito conhecido
Propilenoglicol (E1520) - 936 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 - FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Ampola contendo uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada.

4 - INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O fenobarbital é indicado no tratamento da epilepsia, do estado epilético e como coadjuvante do tratamento de episódios convulsivos agudos associados a tetania. O fenobarbital não deve ser utilizado como sedativo ou hipnótico exceto como coadjuvante de anestesia.

O fenobarbital tem sido prescrito algumas vezes com o objetivo de induzir a glucoronil transferase hepática no aumento da conjugação da bilirrubina. Isto pode reduzir a severidade da toxicidade da bilirrubina não conjugada, como por exemplo na icterícia dos recém-nascidos ou na síndrome de Gilbert.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

- Anticonvulsivo: a dose habitual é de 100 a 320 mg, repetida, se for necessário, até uma dose máxima de 600 mg durante um período de 24 horas. Deve administrar-se por via intramuscular ou, uma vez diluída, lentamente, por via intravenosa (ver “modo de administração”);
- Estado epilético: de 10 a 20 mg por kg de peso corporal e repetir se for necessário. Pode administrar-se 1 ml (200 mg) uma vez diluído lentamente, por via intravenosa (ver “modo de administração”) e repetir se for necessário;
- Coadjuvante da anestesia: por via intramuscular, de 100 a 200 mg, sessenta a noventa minutos antes da cirurgia.

População Pediátrica

- Anticonvulsivo: por via intravenosa lenta, uma vez diluído como se indica no “modo de administração”, de 10 a 20 mg por kg de peso corporal como dose única de carga, até uma dose máxima diária de 125 mg/m². Manutenção: por via intravenosa lenta, uma vez diluído, de 1 a 6 mg por kg de peso corporal por dia.
- Estado epilético: por via intravenosa, uma vez diluído, lentamente, de 15 a 20 mg por kg de peso corporal. Ver “modo de administração”.
- Pré-operatório: por via intramuscular ou intravenosa, de 1 a 3 mg por kg de peso corporal (ver “modo de administração”), 60 a 90 minutos antes da cirurgia.

Doentes com disfunção hepática ou renal

Inicialmente devem utilizar-se doses menores.

A duração do tratamento dependerá da evolução da doença.

Modo de administração

Fenobarbital Labesfal administra-se por via intramuscular ou, uma vez diluído, lentamente por via intravenosa. O ritmo de administração não deve ser superior a 50 mg por minuto (crianças) ou a 60 mg por minuto (adultos).

Fenobarbital Labesfal utiliza-se sobretudo em casos de doença grave ou quando o tratamento por via oral está contraindicado.

O fenobarbital sódico, quando se administra por via intravenosa, pode precisar de 15 minutos ou mais para alcançar as concentrações máximas no cérebro; por isso é importante administrar a dose mínima requerida e esperar que se desenvolva o efeito anticonvulsivo antes de administrar uma segunda dose, para evitar a possibilidade de depressão grave induzida por barbitúricos.

Uma vez que o fenobarbital é um potente depressor do sistema nervoso central, a administração intravenosa deve apenas realizar-se quando se encontrem disponíveis medidas adequadas para suporte da função respiratória e circulatória.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a outros barbitúricos, a qualquer fármaco que inclua como metabolito o fenobarbital (ex^o.: primidona, N-metilfenilbarbital) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Porfíria aguda intermitente;
- Depressão respiratória grave;
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência renal grave;
- Alcoolismo;
- Doentes com história de abuso ou dependência de drogas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O fenobarbital deve ser utilizado com cuidado em crianças, idosos, pacientes debilitados, deprimidos ou com dor aguda. Deve também ser utilizado com cuidado em doentes insuficientes hepáticos, renais ou respiratórios e em doentes com história de dependência de álcool ou de drogas.

A descontinuação da administração de fenobarbital deve ser progressiva, lenta, evitando uma síndrome de privação, quer na sua suspensão, quer na mudança para outro antiepilético.

Nas crianças, o fenobarbital pode provocar excitação paradoxal, hiperatividade ou mesmo exacerbar um estado hipercinético, sendo obrigatório mudar de barbitúrico ou para um anticonvulsivante de outro grupo.

Nos idosos, são frequentes a excitação, a confusão ou a depressão, em resposta ao fenobarbital ou a outro barbitúrico.

O fenobarbital deve ser administrado com extremo cuidado em doentes com nefrite.

O fenobarbital pode causar tolerância, dependência psicológica e física ou acumulação.

O fenobarbital pode causar depressão respiratória, sobretudo se a administração for rápida, pelo que nunca se deve exceder ou, de preferência, diminuir a velocidade de administração, sobretudo em doentes predispostos. Em todo o caso, deve haver pessoal e equipamento aptos à ventilação assistida.

O fenobarbital é um depressor do sistema nervoso central, pelo que, associado a outro depressor, de qualquer natureza, podem potenciar-se nos respetivos efeitos. Neste caso, pode ser necessária a suspensão de um ou a diminuição das doses.

Produtos naturais ou extratos vegetais contendo *Hypericum perforatum* não devem ser utilizados concomitantemente com o fenobarbital, devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas de fenobarbital, e consequente diminuição dos seus efeitos terapêuticos, ou com qualquer outro fármaco ou substância que induza um efeito semelhante (ver secção 4.5).

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para o fenobarbital. Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

Reações cutâneas graves

Foram notificadas reações cutâneas potencialmente fatais, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) com a utilização de fenobarbital. Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas e monitorizados atentamente quanto a reações cutâneas. O maior risco de ocorrência de SJS, NET ou DRESS é nas primeiras semanas de tratamento. Se estiveram presentes sintomas ou sinais de SJS, NET ou DRESS (por exemplo, reação cutânea progressiva frequentemente com bolhas ou lesões nas mucosas), o tratamento com fenobarbital deve ser descontinuado. Os melhores resultados no tratamento de SJS, NET e DRESS são obtidos com o diagnóstico precoce e a descontinuação imediata de qualquer medicamento suspeito. A retirada precoce está associada a um diagnóstico melhor. Se o doente tiver desenvolvido SJS, NET ou DRESS com a utilização de fenobarbital, o fenobarbital nunca mais pode ser reiniciado neste doente (ver secção 4.8).

Mulheres em idade fértil

O fenobarbital pode conduzir a danos fetais quando administrado a mulheres grávidas (ver secção 4.6). A exposição pré-natal ao fenobarbital pode aumentar o risco de malformações congénitas. A extensão do risco para o feto é desconhecida

quando o fenobarbital é usado por curtos períodos (situações de emergência). A longo-prazo, a exposição pré-natal pode aumentar o risco de malformações congénitas em aproximadamente 2 a 3 vezes (ver secção 4.6).

O fenobarbital não deve ser usado em mulheres em idade fértil exceto nos casos em que existe necessidade clínica e, quando possível, a mulher deverá ser informada sobre os potenciais riscos para o feto associados à utilização de fenobarbital durante a gravidez. Em situações de emergência, o risco de danos para o feto deverá ser avaliado tendo em consideração o risco de convulsões descontroladas tanto para o feto como para a gestante.

As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com fenobarbital e/ou durante dois meses após o tratamento caso tenham recebido fenobarbital numa situação de emergência. Devido à indução enzimática, o uso de fenobarbital pode resultar na falha do efeito terapêutico dos contraceptivos hormonais (ver secções 4.5 e 4.6). As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a usar outros métodos contraceptivos durante o tratamento com fenobarbital, por exemplo, duas formas complementares de contraceção incluindo um método barreira, contraceptivos orais de alta dose de estrogénio, ou um dispositivo intrauterino não-hormonal (ver secção 4.5).

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ampola, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Propilenoglicol (E1520)

Este medicamento contém 936 mg de propilenoglicol em cada ampola de 1 ml e 1872 mg de propilenoglicol em cada ampola de 2 ml, que é equivalente a 936 mg/ml.

A administração concomitante com qualquer substrato para álcool desidrogenase como o etanol, pode induzir efeitos adversos em crianças com menos de 5 anos de idade.

Embora o propilenoglicol não tenha demonstrado causar toxicidade reprodutiva ou no desenvolvimento em animais ou humanos, pode alcançar o feto e foi encontrado no leite. Como consequência, a administração de propilenoglicol a doentes grávidas ou a amamentar deve ser considerada numa base caso a caso.

É necessária monitorização médica em doentes com funções renal ou hepática comprometidas, porque têm sido notificados vários acontecimentos adversos atribuídos ao propilenoglicol, tais como disfunção renal (necrose tubular aguda), insuficiência renal aguda e disfunção hepática.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação:

A maioria das interações medicamentosas têm sido documentadas com fenobarbital; no entanto, são provavelmente aplicáveis também a outros barbitúricos. Os barbitúricos são indutores das isoenzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4) e são capazes de aumentar a clearance de muitos fármacos metabolizados ao nível hepático. Isto pode resultar em duas situações: diminuição ou perda da eficácia de outro fármaco durante o uso de fenobarbital, ou aumento do efeito ou da toxicidade do outro fármaco na descontinuação do fenobarbital.

Efeito de outros medicamentos nos níveis séricos de fenobarbital

Álcool

A administração concomitante de fenobarbital e álcool pode desencadear um efeito depressor do SNC por adição. Este efeito aditivo pode também acontecer com outros fármacos depressores do SNC, como derivados morfínicos (analgésicos, antitússicos e tratamentos de substituição); neuroléticos; barbitúricos; benzodiazepinas; outros ansiolíticos para além das benzodiazepinas; antidepressivos sedativos (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina); antihistamínicos H1 sedativos; antihipertensores centrais; outros: baclofeno, pizotifeno, talidomida.

Além disso, para os derivados da morfina e benzodiazepinas há um risco aumentado de depressão respiratória, em casos de sobredosagem.

Antidepressivos

Incluindo os inibidores da monoaminoxidase, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e antidepressivos tricíclicos podem antagonizar o efeito antiepilético do fenobarbital, através da diminuição do limiar de convulsão.

Antiepiléticos

As concentrações plasmáticas de fenobarbital aumentam com a administração concomitante de oxcarbazepina, fenitoína, valproato de sódio, felbamato e estiripentol. A vigabatrina possivelmente diminui as concentrações plasmáticas de fenobarbital.

Quando o fenobarbital é utilizado concomitantemente com a fenitoína as concentrações de um ou de ambos os fármacos podem ser aumentadas, diminuídas ou manterem-se inalteradas. Enquanto o fenobarbital pode induzir o metabolismo da fenitoína, pode também diminuí-lo já que ambos os fármacos competem pela mesma via metabólica. As concentrações plasmáticas de ambos os fármacos devem ser monitorizadas sempre que ocorram mudanças no regime terapêutico.

Quando o fenobarbital é utilizado concomitantemente com o ácido valpróico ou a valpromida ocorre um aumento das concentrações plasmáticas de fenobarbital, com sinais de sobredosagem por inibição do metabolismo hepático, mais frequentemente em crianças. Adicionalmente, há diminuição das concentrações plasmáticas de ácido valpróico por aumento do seu metabolismo hepático pelo fenobarbital. Deve fazer-se monitorização clínica durante os primeiros 15 dias da associação e redução imediata das doses de fenobarbital, no aparecimento de sinais de sedação; é necessário monitorizar as concentrações plasmáticas dos dois antiepiléticos.

Doentes tratados concomitantemente com valproato e fenobarbital devem ser monitorizados quanto a sinais de hiperamonemia. Em metade dos casos notificados, a hiperamonemia era assintomática e não resulta necessariamente em encefalopatia clínica.

Antipsicóticos

A toma simultânea de clorpromazina e tioridazina com fenobarbital leva à redução dos níveis séricos de ambos os fármacos.

Ácido fólico

Se forem administrados suplementos de ácido fólico para o tratamento da deficiência em folatos, cuja causa pode ser a toma de fenobarbital, os níveis séricos de fenobarbital podem decair, levando a uma diminuição da capacidade de controlo de convulsões em alguns doentes.

Deve ser feita a monitorização clínica, controlo das concentrações plasmáticas e adaptação, se necessário, da posologia do fenobarbital durante a toma do suplemento fólico e após a sua interrupção.

Memantina

O efeito de fenobarbital pode ser reduzido.

Metilfenidato

As concentrações plasmáticas de fenobarbital podem aumentar.

Erva de São João (*Hypericum perforatum*)

O efeito do fenobarbital pode ser reduzido pela utilização concomitante de preparações contendo *Hypericum perforatum*, atribuindo-se este facto à sua propriedade de induzir enzimas envolvidas na metabolização de determinados fármacos. Assim, as preparações contendo *Hypericum perforatum* não devem ser utilizadas simultaneamente com o fenobarbital. Caso o doente já se encontre a tomar qualquer tipo de preparação contendo *Hypericum perforatum*, os níveis séricos de anticonvulsivante devem ser avaliados e deve ser suspensa a utilização de *Hypericum perforatum*. Pode haver um aumento dos níveis séricos de anticonvulsivante após a suspensão de *Hypericum perforatum*, pelo que a dose de anticonvulsivante pode necessitar de ser ajustada.

O efeito de indução enzimática do *Hypericum perforatum* pode persistir pelo menos durante duas semanas após a suspensão da sua utilização.

Quinina

A quinina pode aumentar os níveis de fenobarbital. Os pacientes devem ser monitorizados atentamente durante o uso concomitante de quinina com fenobarbital.

Efeitos do fenobarbital noutros medicamentos

O fenobarbital aumenta o metabolismo, reduzindo a concentração plasmática, dos seguintes medicamentos:

Ifosfamida

Pode ocorrer um risco de aumento da neurotoxicidade por aumento do metabolismo hepático da ifosfamida pelo fenobarbital. Em caso de tratamento com fenobarbital anterior à quimioterapia (epilepsia tratada): deve fazer-se monitorização clínica e ajuste da dose do anticancerígeno.

Procarbazina

Pode ocorrer um aumento das reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, rash) por aumento do metabolismo da procarbazina.

Antiarrítmicos

A disopiramida, hidroquinidina e quinidina podem perder o seu efeito antiarrítmico, resultando na redução do controlo de arritmias. As concentrações plasmáticas dos fármacos antiarrítmicos devem ser monitorizadas quando se introduz ou se cessa a toma de fenobarbital. A dose de antiarrítmico pode necessitar de ser ajustada.

Antibacterianos

Cloranfenicol, doxiciclina, metronidazol e rifampicina. Deve-se evitar a toma de telitromicina durante e após duas semanas da toma de fenobarbital. Pode ocorrer uma redução das concentrações plasmáticas da doxiciclina, por aumento do seu metabolismo hepático, podendo ser necessária monitorização clínica e eventual ajuste da dose de doxiciclina.

Anticoagulantes orais

Diminuição do efeito do anticoagulante oral (por aumento do seu metabolismo hepático). Monitorização mais frequente da taxa de protrombina e vigilância do INR. Ajuste da dose do anticoagulante oral durante o tratamento com fenobarbital e 8 dias após a sua suspensão.

Antidepressivos

Paroxetina, mianserina e antidepressivos tricíclicos.

Antiepiléticos

Carbamazepina, lamotrigina, tiagabina, zonisamida, primidona e possivelmente etossuximida. As concentrações plasmáticas da tiagabina podem diminuir, por aumento do seu metabolismo hepático, podendo ser necessário o aumento da dose de tiagabina. Relativamente à carbamazepina, pode ocorrer a diminuição progressiva das concentrações plasmáticas de carbamazepina e do seu metabolito ativo sem alteração aparente da eficácia antiepilética.

Antifúngicos

O efeito antifúngico de griseofulvina pode ser reduzido ou até anulado com o uso concomitante de fenobarbital. Fenobarbital pode também reduzir as concentrações

plasmáticas de itraconazol ou posaconazol, e deve ser evitada a toma simultânea com voriconazol

Antipsicóticos

O fenobarbital possivelmente reduz a concentração plasmática de aripiprazol.

Antivíricos

O fenobarbital possivelmente reduz as concentrações plasmáticas de abacavir, amprenavir, darunavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir e ritonavir, ocorrendo um risco de diminuição da eficiência dos inibidores da protease do VIH por aumento do seu metabolismo hepático.

Ansiolíticos e hipnóticos

Clonazepam.

Aprepitant

O fenobarbital pode reduzir as concentrações plasmáticas de aprepitant.

Bloqueadores-beta

Pode ocorrer diminuição das concentrações plasmáticas do metoprolol, timolol e possivelmente propranolol, e redução dos seus efeitos clínicos.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Fenobarbital reduz os níveis de felodipina, isradipina, diltiazem, verapamil, nimodipina, nifedipina, dihidropiridina e bepridilo, e pode ser necessário aumentar a dose destes fármacos.

Glicosídeos cardíacos

Os níveis sanguíneos de digitoxina podem ser reduzidos para metade com o uso simultâneo de fenobarbital.

É necessária monitorização clínica, ECG e eventualmente o controlo da digitoxinemia. Se necessário, deve fazer-se o ajuste da dose de digitoxina durante a associação e depois de parar a terapêutica com fenobarbital, ou optar pela digoxina, menos metabolizada pelo fígado.

Ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus

Diminuição das concentrações plasmáticas do imunossupressor e da sua eficácia, por aumento do seu metabolismo hepático. O aumento da posologia do imunossupressor deve ser feito sob controlo das concentrações plasmáticas. Diminuir a dosagem com a suspensão do indutor.

Corticosteroides

Diminuição das concentrações plasmáticas e eficácia dos corticosteroides, por aumento do seu metabolismo hepático: as consequências são particularmente importantes nos doentes de Addison tratados com hidrocortisona e no caso de transplante.

É necessária a monitorização clínica e biológica e o ajuste da dose de corticosteroides durante o tratamento com o indutor e após a sua suspensão.

Citotóxicos

O fenobarbital pode diminuir os níveis séricos de etoposido ou irinotecano.

Diuréticos

Deve-se evitar o uso concomitante com eplerenona.

Haloperidol

Os níveis sanguíneos de haloperidol podem ser reduzidos para metade com o uso simultâneo de fenobarbital.

Antagonistas hormonais

Gestrinona e possivelmente toremifeno.

Metadona

As concentrações podem ser reduzidas pelo uso concomitante com fenobarbital, tendo sido reportados sintomas de abstinência em doentes que tomavam metadona quando introduziram também a toma de fenobarbital. Pode ser necessário o aumento da dose de metadona.

Montelucaste

Risco de diminuição da eficácia do montelucaste, por aumento do seu metabolismo hepático. É necessária a monitorização clínica e eventual ajuste da posologia do antiasmático.

Estroprogestativos e progestativos (contracetivos)

Diminuição da eficácia contraceptiva por aumento do metabolismo hepático. Utilizar, de preferência outro método anticoncecional, particularmente do tipo mecânico.

Oxibato de sódio

Deve-se evitar o uso concomitante com fenobarbital, dado que há um potenciamento dos efeitos do oxibato de sódio.

Teofilina (base e sais) ou aminofilina

Pode ser necessário um aumento da dose de teofilina. Ocorre diminuição das concentrações plasmáticas e da atividade da teofilina por aumento do seu metabolismo hepático. Se necessário, deve fazer-se a monitorização clínica da teofilina.

Hormonas tiroideias

Fenobarbital tem demonstrado capacidade de acelerar o metabolismo da levotiroxina e liotironina. Os médicos devem estar atentos a possíveis alterações no estado da tiroide quando se adiciona ou cessa a toma de um barbitúrico em doentes sujeitos ao tratamento para o hipotiroidismo.

Tratamento hormonal de substituição

Tibolona

Antagonistas dos receptores 5-HT₃

Tropisetrom

Vitaminas

Os barbitúricos podem aumentar as necessidades de vitamina D.

Fenobarbital pode também interferir com alguns testes laboratoriais, incluindo o teste da metirapona, testes de fentolamina e teste da concentração sérica de bilirrubina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com fenobarbital e/ou durante dois meses após o tratamento caso tenham recebido fenobarbital numa situação de emergência. Devido à indução enzimática, o uso de fenobarbital pode resultar na falha do efeito terapêutico dos contraceptivos hormonais (ver secções 4.5 e 4.6). As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a usar outros métodos contraceptivos durante o tratamento com fenobarbital, por exemplo, duas formas complementares de contraceção incluindo um método barreira, contraceptivos orais de alta dose de estrogénio, ou um dispositivo intrauterino não-hormonal (ver secção 4.5).

Gravidez

O fenobarbital atravessa a placenta em humanos. Estudos em animais (dados de literatura) mostraram a existência de toxicidade reprodutiva em roedores (ver secção 5.3).

A exposição pré-natal ao fenobarbital pode aumentar o risco de malformações congénitas. Fenobarbital em monoterapia está associado a um risco acrescido de malformações congénitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Foram reportadas outras malformações que envolveram vários sistemas do organismo, incluindo casos de hipospádias, características dismórficas da face, efeitos do tubo neural, dismorfia craniofacial (microcefalia) e anomalias digitais. A extensão do risco para o feto é desconhecida quando o fenobarbital é usado por curtos períodos (situações de emergência). A longo-prazo, a exposição pré-natal pode aumentar o risco de malformações congénitas em aproximadamente 2 a 3 vezes (ver secção 4.6).

Dados obtidos de um estudo de registo sugerem um risco aumentado em bebés pequenos para a sua idade gestacional ou com comprimento reduzido, em comparação com a lamotrigina em monoterapia.

Foram reportados distúrbios do neurodesenvolvimento (atrasos no desenvolvimento devido a problemas no desenvolvimento do cérebro) em crianças expostas ao

fenobarbital durante a gravidez. Estudos sobre o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento permanecem contraditórios.

O fenobarbital não deve ser usado durante a gravidez exceto nos casos em que existe necessidade clínica e, quando possível, a mulher deverá ser informada sobre o risco de dano potencial para o feto.

Quando usado no terceiro trimestre da gravidez, os sintomas de abstinência podem ocorrer no recém-nascido, incluindo sedação, hipotonia e distúrbio da sucção.

Amamentação

O fenobarbital é excretado no leite materno, podendo causar sedação no lactente. Desta forma, a amamentação não é recomendada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Mesmo quando utilizado de acordo com as recomendações, este fármaco pode alterar as reações do doente, afetando a sua capacidade de condução de veículos ou de manipular máquinas. Esta situação aplica-se em particular à combinação com o álcool, pelo que é imperativa a completa abstinência de álcool durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis do fenobarbital são listados abaixo. Contudo, as frequências de ocorrência não puderam ser determinadas.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Anemia megaloblástica (devido à deficiência de folato), agranulocitose, trombocitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Pode ocorrer a síndrome de hipersensibilidade aos antiepiléticos. Os sintomas incluem febre, rash, linfadenopatia e hepatite.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Osteomalácia e raquitismo

Perturbações do foro psiquiátrico

Foram notificados comportamentos e ideação suicidas em doentes tratados com agentes antiepiléticos, incluindo fenobarbital.

Reação paradoxal (excitação anormal), alucinações, instabilidade psicomotora e confusão, depressão mental, défice cognitivo e de memória, sonolência e letargia.

Doenças do sistema nervoso

Em casos isolados, podem também ocorrer tonturas e cefaleias. Foram também reportados nistagmo e ataxia.

Cardiopatias e vasculopatias
Hipotensão.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Quando os barbitúricos são administrados por via intravenosa, especialmente se forem administrados de forma muito rápida, pode ocorrer depressão respiratória grave, apneia, laringospasmo, broncospasmo.

Doenças gastrointestinais
Em casos isolados podem ocorrer náuseas, vômitos, obstipação.

Afeções hepatobiliares
Reações de intolerância podem incluir sintomas como função hepática anormal. Têm sido reportados casos de hepatite e colestase.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Reações alérgicas cutâneas (rash maculopapuloso morbiliforme ou escarlatiniforme), outras reações cutâneas como a dermatite exfoliativa e eritema multiforme.
Reações cutâneas severas: foram reportados, muito raramente, casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reação cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET).

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Foram reportados casos de diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas em doentes em terapia de longa duração com fenobarbital. O mecanismo que leva a que o fenobarbital interfira com o metabolismo ósseo ainda não foi identificado.

Doenças renais e urinárias
Reações de intolerância podem incluir também sintomas de doença renal.

Perturbações gerais e alterações no local de administração
No início do tratamento da epilepsia ocorre, frequentemente, fadiga que geralmente desaparece com a continuação do tratamento. Excepcionalmente e após uma utilização prolongada, podem também ocorrer reações paradoxais ao medicamento.
A interrupção abrupta após tratamento prolongado pode originar sintomas de privação, que podem incluir inquietação, contração muscular, tremor das mãos, fraqueza, tonturas, problemas de visão, náuseas, vômitos, perturbações do sono, aumento da atividade onírica, pesadelos, hipotensão ortostática, convulsões ou alucinações.
Reações de intolerância podem incluir sintomas como febre.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-

risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Sintomas da sobredosagem com fenobarbital incluem sonolência, disartria, ataxia, nistagmo e desinibição. Também pode ocorrer coma, hipotensão, hipotonia, hiporreflexia, hipotermia, e depressão respiratória e cardiovascular.

A duração e profundidade da depressão cerebral varia com a dose e a tolerância do doente.

Tratamento

Medidas de tratamento de suporte podem ser suficientes se os sintomas forem ligeiros. Se ocorrer sobredosagem na administração da solução injetável, ou se o medicamento for, erradamente, tomado por via oral, o principal objetivo do tratamento será manter as funções vitais, respiração, função cardiovascular e renal, e o equilíbrio eletrolítico, enquanto a maior parte do fármaco é metabolizada pelas enzimas hepáticas. Estando a função renal normal, a diurese alcalina forçada (por infusão intravenosa mantendo o pH urinário a aproximadamente 8) pode aumentar a excreção do fármaco pelos rins. A hemoperfusão utilizando carvão ativado é o tratamento de escolha para a maioria dos doentes com intoxicação grave por barbitúricos, que não melhoram ou que pioram o seu estado apesar de cuidados médicos adequados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.6 - Sistema nervoso central. Antiepiléticos e anticonvulsivantes.

Código ATC: N03AA02

O fenobarbital é um barbitúrico de longa duração, que, devido ao seu efeito depressor do córtex motor, é utilizado no tratamento da epilepsia.

O fenobarbital tem uma ação muito difundida como depressor central. Tem efeitos sedativos e com alguma ação protetora contra todas as variedades de epilepsia, à exceção de ataques de ausência.

O fenobarbital também é efetivo na prevenção de ataques de epilepsia em animais de laboratório.

Em vários estudos o fenobarbital mostra inibir a transmissão sinática, pelo menos a nível da espinal medula.

O mecanismo bioquímico mais provável do fármaco é o de atuar prolongando o tempo de abertura dos canais de Cl^- nas membranas neuronais pós-sinápticas. Este efeito faz com que se dê a hiperpolarização da membrana, reduzindo assim a propagação do impulso nervoso. O fenobarbital também diminui a concentração intraneural de Na^+ e inibe o reuptake da noradrenalina para os sinatossomas. Esta ação contribui para o seu efeito anticonvulsivo.

Nos seres humanos, o fenobarbital é sobretudo usado como anticonvulsivo.

Protege da epilepsia parcial. Protege também da epilepsia generalizada e das contrações mioclônicas que começam na adolescência ou na vida adulta.

O fenobarbital, quando usado na dosagem certa, é um efetivo profilático nas convulsões febris da infância. O fármaco ainda é ocasionalmente usado como um sedativo e, mais raramente, como tranquilizante.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O fenobarbital é completamente absorvido após administração oral; o pico plasmático ocorre 6 - 18 horas após a toma oral.

O fenobarbital é também absorvido após administração IM ocorrendo o pico plasmático até 4 horas após a injeção IM.

Distribuição

O volume de distribuição do fenobarbital é $0,7 - 1,0 \text{ l/Kg}$, com estudos em recém-nascidos obtemos um valor de $0,97 \pm 0,20 \text{ l/Kg}$. Cerca de 50% do fenobarbital plasmático liga-se às proteínas.

Absorção Oral	> 90%
Metabolismo Pré-Sistémico	Nulo
Semivida Plasmática	
-intervalo	50 - 150 h
-média	100 h
Volume de Distribuição	$0,7 \text{ l/Kg}$
Ligação às Proteínas Plasmáticas	50 %

O fenobarbital atravessa a placenta e é excretado no leite das mães a amamentar.

Biotransformação

A maioria dos seus produtos de degradação são metabolitos oxidados devido a uma atividade hepática da monooxigenase.

O fenobarbital é um potente indutor da oxidação primária de fármacos pelo incremento do P450 III A e glucoronidação. Isto pode levar a interações com outros fármacos que aumentam a sua eliminação.

Eliminação

A maior parte do fenobarbital é excretada através da urina (a excreção aumenta com a urina a pH alcalino), com cerca de 30% do medicamento inalterado. A restante quantidade é inativada no fígado.

A clearance do fenobarbital diminui com a idade e também pode estar reduzida nas doenças renais.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

As concentrações plasmáticas de fenobarbital abaixo de 10 mg/l (40 µM/l) são, geralmente, ineficazes no controlo da epilepsia e concentrações à volta de 20 mg/l (80 µmol/l) podem ser requeridos para prevenção de convulsões, quando a doença é grave.

O limite máximo, no intervalo terapêutico, da concentração plasmática do fenobarbital não está bem definido uma vez que a sedação fármaco - induzida, limita a dosagem. Um limite máximo no intervalo terapêutico de 30 mg/l (120 µmol/l) é muitas vezes usado, mas em alguns pacientes, após algumas semanas ou meses de toma, leva a concentrações plasmáticas de fenobarbital da ordem dos 40 - 50 mg/l (160 - 200 µmol/l). Não esquecer que concentrações plasmáticas de fenobarbital da ordem dos 100 mg/l (400 µmol/l) estão associadas a torpor.

As concentrações plasmáticas de fenobarbital devem ser interpretadas à luz de uma tolerância que vai sendo criada ao longo do seu uso continuado. Sabe-se que para o tratamento das convulsões febris nas crianças tem de haver um nível plasmático de fenobarbital da ordem dos 15 mg/l (60 µM/l).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ainda não se conseguiram realizar testes de mutagenicidade para este fármaco.

Estudos publicados relataram efeitos teratogénicos (defeitos morfológicos) em roedores expostos ao fenobarbital. A fenda palatina é reportada de forma consistente em todos os estudos pré-clínicos, mas são igualmente reportadas outras malformações (p. ex., hérnia umbilical, espinha bífida, exencefalia, onfalocelo mais costelas fundidas) em estudos únicos ou espécies.

Adicionalmente, embora os dados dos estudos publicados sejam inconsistentes, o fenobarbital quando administrado a ratos/ratinhos durante a gestação ou no início do período pós-natal foi associado a efeitos adversos no neurodesenvolvimento, incluindo alterações na atividade locomotora, cognitiva e nos padrões de aprendizagem.

Verificou-se um maior risco de teratogenicidade quando o fármaco é administrado a mulheres grávidas, não-epiléticas, sendo usado como sedativo, o mesmo se verificando aquando da sua utilização como anticonvulsivo em mulheres grávidas. Durante oito décadas de utilização nos seres humanos não se verificaram potencialidades de carcinogenicidade.

6 - INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS:

6.1 Lista dos excipientes

Propilenoglicol e água para preparações injetáveis.

As seguintes dosagens também contêm EDTA (sal dissódico):

Fenobarbital Labesfal, 100 mg/2 ml, Solução injetável;

Fenobarbital Labesfal, 200 mg/1 ml, Solução injetável.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro âmbar, tipo I - de elevada resistência hidroeletrolítica - autoquebráveis. As ampolas são colocadas em suportes apropriados e acondicionadas em caixas de cartão resistente.

Apresentações e dosagens:

200 mg/1 ml - ampolas de 1 ml - Embalagem com 50 e 100 ampolas;

100 mg/1 ml - ampolas de 1 ml - Embalagem com 50 e 100 ampolas;

200 mg/2 ml - ampolas de 2 ml - Embalagem com 50 e 100 ampolas;

40 mg/1 ml - ampolas de 1 ml - Embalagem com 50 e 100 ampolas.

Para uso pediátrico:

100 mg/2 ml ampolas de 2 ml - Embalagem com 50 e 100 ampolas;

30 mg/2 ml ampolas de 2 ml - Embalagem com 50 e 100 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ampolas de solução injetável para administração IM/IV.

Para a administração por via intravenosa, diluir Fenobarbital Labesfal em 10 vezes o seu volume em água para injetáveis (por ex.: 1 ml de solução injetável em 10 ml de água para injetáveis). Para a diluição não deve utilizar-se outro tipo de solvente. Esta solução diluída deve administrar-se nos 30 minutos seguintes à sua diluição.

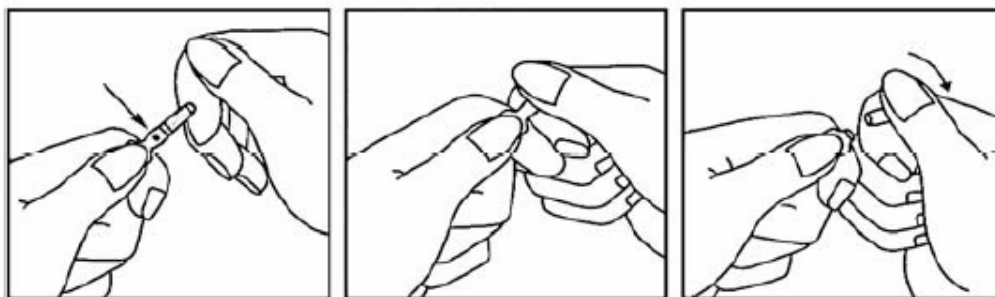
Utilizar apenas dentro do prazo de validade; utilizar apenas quando o líquido tem um aspeto límpido e homogéneo.

Os medicamentos destinados a administração parentérica devem ser visualmente inspecionados antes da sua utilização. Só deverá ser administrado se a solução se encontrar límpida e sem partículas em suspensão, e o recipiente estiver intacto. Este medicamento destina-se a uma utilização única. O conteúdo não utilizado deverá ser eliminado de imediato.

Após abertura da ampola, a solução injetável deve ser usada de imediato.

Instruções para abrir as ampolas OPC (One-Point-Cut)

- Segure o corpo da ampola entre o dedo polegar e o dedo indicador, com o ponto virado para cima;
- Coloque o dedo indicador da outra mão a apoiar a parte superior da ampola. Coloque o dedo polegar de modo a tapar o ponto, conforme mostra a figura.
- Com os dedos indicadores perto um do outro, pressione na zona do ponto, para abrir a ampola.



7 - TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A.
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Besteiros
Portugal

8 – NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2610194 - 50 ampolas de 1 ml de solução injetável, 200 mg/1 ml, ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2610293 - 100 ampolas de 1 ml de solução injetável, 200 mg/1 ml, ampolas de vidro âmbar tipo I de 1 ml;

Nº de registo: 2610392 - 50 ampolas de 1 ml de solução injetável, 100 mg/1 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2610491 - 100 ampolas de 1 ml de solução injetável, 100 mg/1 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2610590 – 50 ampolas de 2 ml de solução injetável, 200 mg/2 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2610699 – 100 ampolas de 2 ml de solução injetável, 200 mg/2 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2610798 – 50 ampolas de 1 ml de solução injetável, 40 mg/1 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2610897 – 100 ampolas de 1 ml de solução injetável, 40 mg/1 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2610996 – 50 ampolas de 2 ml de solução injetável, 100 mg/2 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2611093 – 100 ampolas de 2 ml de solução injetável, 100 mg/2 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2611192 – 50 ampolas de 2 ml de solução injetável, 30 mg/2 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

Nº de registo: 2611291 – 100 ampolas de 2 ml de solução injetável, 30 mg/2 ml ampolas de vidro âmbar tipo I;

9 - DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 1997

Data da última renovação: 28 de outubro de 2002

10 - DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

APROVADO EM 19-06-2023 INFARMED
