

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

BIALMINAL, 100 mg, comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 100 mg de fenobarbital.

Excipientes:

Lactose, 1,25 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos de Bialminal são brancos, biconvexos, gravados "Bialminal" e ranhurados numa face e gravados "Bial" na outra.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O fenobarbital está indicado no tratamento da epilepsia, nomeadamente das crises parciais simples, crises parciais complexas, crises generalizadas tónico-clónicas e na profilaxia das convulsões, incluindo as convulsões febris; como sedativo e hipnótico.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

O fenobarbital é geralmente administrado por via oral, uma ou duas vezes ao dia. A lenta eliminação do fenobarbital mostra que existem pequenas flutuações no plasma e no estado de equilíbrio os níveis mantêm-se constantes num intervalo de pelo menos 24 horas. No entanto, requerem-se pelo menos 2 semanas até atingir um novo estado de equilíbrio, após modificação da dosagem. A dose deve ser individualizada, tendo em atenção a idade, o peso e a situação clínica do doente.

Como anticonvulsivante: no adulto a dose usual é de 50 a 300 mg por dia, em toma única ou dividida. Não há vantagem em dividir a dose devido à longa semi-vida do fenobarbital. A dose pediátrica usual é de 3 a 6 mg/kg de peso, por dia; nos doentes idosos e debilitados pode ser necessário usar doses menores. Podem ser necessárias várias semanas de terapêutica até que se atinja o efeito antiepiléptico máximo.

---

Como profilaxia das convulsões febris: a dose de manutenção é de 3 a 4 mg/Kg.

Como sedativo: no adulto a dose usual é de 30 a 120 mg/dia, dividida em 2 ou 3 tomas, mas sem qualquer vantagem em dividir a dose diária devido à longa semi-vida do fenobarbital. Nas crianças a dose usual é de 2 mg/kg de peso ou 60 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, 3 vezes ao dia; quando usado pré-operatoriamente nas crianças a dose usual é de 1 a 3 mg/kg de peso; nos doentes idosos e debilitados pode ser necessário usar doses menores.

Como hipnótico: no adulto a dose hipnótica é de 100 a 200 mg. Para tratar a insónia, não devem ser administrado por períodos superiores a 15 dias. De forma a prevenir efeito rebound no sono REM, o desmame com fenobarbital é recomendado durante 5 ou 6 dias, quando o seu uso como hipnótico foi prolongado.

Dose máxima de fenobarbital: não deve ser administrada uma dose superior a 600 mg, num período de 24 horas.

Insuficiência renal: quando a taxa de filtração glomerular for inferior a 10 ml/min devem ser usadas doses menores.

Ajuste da dosagem durante a diálise: deve ser feita uma dosagem suplementar de fenobarbital, após hemodiálise ou diálise peritoneal, de forma a garantir níveis sanguíneos terapêuticos do medicamento.

Insuficiência hepática: os barbitúricos devem ser utilizados com precaução nos doentes com alteração da função hepática. As doses iniciais devem ser menores.

Os comprimidos devem ser engolidos com um pouco de água. No caso de omissão de uma dose, o comprimido em falta deve ser tomado logo que possível, excepto se estiver próxima a hora da toma seguinte

#### 4.3 Contra-indicações

Os barbitúricos estão contra-indicados nos doentes com história de porfíria intermitente aguda ou porfíria variegata. O uso de fenobarbital está contra-indicado na insuficiência hepática grave. Na presença de insuficiência pulmonar pode ocorrer depressão respiratória grave. Alguns doentes, particularmente os que têm dor grave, podem apresentar excitação paradoxal e euforia, inquietação ou delírio. Os barbitúricos não devem ser administrados na presença de dor não controlada. Os doentes com história de abuso ou dependência de drogas ou de hipersensibilidade ao fenobarbital, a qualquer um dos excipientes ou a um fármaco que seja metabolizado originando fenobarbital (ex. primidona ou N-metilfenobarbital) ou a outros barbitúricos não devem tomar BIALMINAL.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes idosos e debilitados podem reagir a doses usuais de barbitúricos com excitação, confusão ou depressão mental. Pode haver aumento do risco de hipotermia em doentes idosos, particularmente se tratados com doses elevadas.

O fenobarbital deve ser descontinuado lentamente para evitar o aparecimento de convulsões, estado de mal epiléptico ou sintomas de descontinuação. Se o fenobarbital for substituído por

---

outro antiepiléptico, a dose deve ser mantida inicialmente e depois reduzida lentamente e em simultâneo, a dose do novo medicamento é gradualmente aumentada.

Após a administração repetida de barbitúricos pode ocorrer tolerância e dependência física. Esta pode igualmente ocorrer após a administração de altas doses por curtos períodos de tempo.

Os doentes em terapêutica crónica com fenobarbital podem ter aumento das necessidades de ácido fólico e de vitamina D.

Deve ponderar-se a relação risco-benefício da administração de fenobarbital em caso de anemia grave, diabetes mellitus, hipertiroidismo, depressão mental ou tendências suicidas e insuficiência hepática.

Produtos à base de plantas contendo *Hypericum perforatum* L. (hipericão) não devem ser utilizados concomitantemente com BIALMINAL, devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas de BIALMINAL, e consequente diminuição dos seus efeitos terapêuticos (ver secção 4.5 "Interações medicamentosas e outras formas de interação") BIALMINAL contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepilépticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepilépticos, 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.

#### Mulheres com potencial para engravidar

O fenobarbital pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. A exposição pré-natal ao fenobarbital pode aumentar em aproximadamente 2 a 3 vezes o risco de malformações congénitas (ver secção 4.6).

O fenobarbital não deve ser usado em mulheres com potencial para engravidar, a não ser que o potencial benefício seja considerado superior aos riscos, após cuidadosa avaliação de alternativas terapêuticas. Se as mulheres com potencial para engravidar tomarem fenobarbital durante a gravidez, deverão ser informadas acerca dos potenciais riscos para o feto.

Deve ser considerada a realização de um teste para excluir uma possível gravidez, antes do início do tratamento com fenobarbital em mulheres com potencial para engravidar.

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e 2 meses após a última dose. Devido à indução enzimática, o fenobarbital pode resultar na falência do efeito terapêutico dos contraceptivos orais contendo estrogénio e/ou progesterona. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar outros métodos contraceptivos (ver secções 4.5 e 4.6).

As mulheres que estejam a planear uma gravidez devem consultar um médico com antecedência, para que o aconselhamento adequado possa ser fornecido e outras opções terapêuticas possam ser consideradas antes da concepção e antes que a contraceção seja interrompida.

---

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a entrar imediatamente em contato com o seu médico se engravidarem ou acharem que podem estar grávidas durante o tratamento com fenobarbital.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O fenobarbital pode potenciar a acção de outros depressores do SNC incluindo outros sedativos ou hipnóticos, anti-histamínicos, tranquilizantes e álcool. Pode diminuir a absorção gastrointestinal do dicumarol e, ao induzir as enzimas microssomiais hepáticas, pode aumentar o metabolismo dos anticoagulantes cumarínicos e diminuir a resposta anticoagulante.

O fenobarbital parece aumentar o metabolismo dos corticosteróides, provavelmente pela indução das enzimas microssomiais hepáticas. O mesmo pode acontecer com o cloranfenicol, ciclosporina, metronidazol, quinidina e digitálicos.

Os barbitúricos podem potenciar os efeitos adversos, tais como a depressão respiratória, produzidos por doses tóxicas de antidepressores tricíclicos. Quando estes fármacos são administrados em doses terapêuticas, os barbitúricos estimulam o metabolismo e diminuem as concentrações sanguíneas dos antidepressores.

Os inibidores da monoaminoxidase e o dissulfiram poderão inibir o metabolismo dos barbitúricos e conseqüentemente prolongar os seus efeitos. Poderá por isso ser necessário reduzir a dose do barbitúrico.

O fenobarbital pode diminuir as concentrações de griseofulvina, provavelmente por alterar a sua absorção. Se for necessária a terapêutica concomitante, parece que a administração da griseofulvina dividida em 3 doses pode melhorar a sua absorção.

O fenobarbital pode reduzir a semi-vida da doxiciclina ao induzir as enzimas microssomáticas hepáticas que metabolizam o antibiótico. Se possível, a administração concomitante deve ser evitada, mas se for necessária, a doxiciclina deve ser administrada com intervalos de 12 horas.

O fenobarbital pode diminuir a eficácia dos contraceptivos orais. O metabolismo dos componentes estrogénico e progestagénico pode ser aumentado em resultado da indução das enzimas microssomáticas hepáticas.

O fenobarbital pode estimular o sistema enzimático que metaboliza a fenitoína ou ainda inibir competitivamente o seu metabolismo. A administração concomitante destes fármacos pode resultar num aumento, diminuição ou manutenção das concentrações sanguíneas da fenitoína.

A administração concomitante de fenobarbital e ácido valpróico provoca aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital e sonolência excessiva. O uso concomitante de carbamazepina e barbitúricos pode resultar no aumento do metabolismo da carbamazepina.

O efeito do fenobarbital pode ser reduzido pela utilização concomitante de produtos à base de plantas contendo *Hypericum perforatum* L. (hipericão), atribuindo-se este facto à sua propriedade de induzir enzimas envolvidos na metabolização de determinados fármacos.

Assim, os produtos à base de plantas contendo *Hypericum perforatum* L. não devem ser utilizados simultaneamente com BIALMINAL. Caso o doente já se encontre a tomar qualquer tipo de produtos à base de plantas contendo *Hypericum perforatum* L., os níveis séricos de anticonvulsivante devem ser avaliados e deve ser suspensa a utilização de *Hypericum perforatum* L. Pode haver um aumento dos níveis séricos de anticonvulsivante após a suspensão de *Hypericum perforatum* L., pelo que a dose de anticonvulsivante pode necessitar de ser ajustada.

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

---

Os doentes tratados concomitantemente com valproato e fenobarbital devem ser monitorizados para sinais de hiperamonemia. Metade dos casos notificados de hiperamonemia foram assintomáticos, não tendo resultado em encefalopatia.

Para além das interações acima mencionadas, está descrito que muitos outros fármacos podem alterar a resposta aos barbitúricos ou ver a sua própria resposta alterada. Por isso deve haver precaução sempre que se adiciona ou retira um fármaco de um regime terapêutico que contém fenobarbital, tendo sempre em consideração a possibilidade de ser necessário efectuar ajustes de doses.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

##### Gravidez

##### Mulheres com potencial para engravidar /Contraceção

O fenobarbital não deve ser usado em mulheres com potencial para engravidar, a não ser que o potencial benefício seja considerado superior aos riscos, após cuidadosa avaliação de alternativas terapêuticas adequadas.

Deve ser considerada a realização de um teste para excluir uma possível gravidez, antes do início do tratamento com fenobarbital em mulheres com potencial para engravidar.

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com fenobarbital e 2 meses após a última dose. Devido à indução enzimática, o fenobarbital pode resultar na falência do efeito terapêutico dos contraceptivos orais contendo estrogénio e/ou progesterona. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar outros métodos contraceptivos durante o tratamento com fenobarbital, por ex. duas formas complementares de contraceção, incluindo um método de barreira, contraceptivo oral contendo doses mais elevadas de estrogénio ou um dispositivo intrauterino não hormonal (ver secção 4.5).

Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas e compreender o risco dos potenciais danos para o feto associado ao uso de fenobarbital durante a gravidez e a importância de planejar a gravidez.

As mulheres que estejam a planejar uma gravidez devem ser aconselhadas a consultar um médico com antecedência, para que o aconselhamento adequado possa ser fornecido e outras opções terapêuticas possam ser consideradas antes da concepção e antes que a contraceção seja interrompida.

O tratamento antiepiléptico deve ser revisto regularmente e especialmente quando a mulher está a planejar engravidar.

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a entrar imediatamente em contacto com o seu médico se engravidarem ou acharem que podem estar grávidas durante o tratamento com fenobarbital.

##### Risco relacionado com medicamentos antiepiléticos no geral

Deve ser prestado um aconselhamento médico especializado no que diz respeito a potenciais riscos para o feto que podem ser provocados quer pelas convulsões quer pelo tratamento antiepilético, a todas as mulheres com potencial para engravidar que estejam a fazer tratamento antiepilético, especialmente a mulheres que planeiam engravidar ou mulheres grávidas.

A descontinuação abrupta do tratamento com fármacos antiepiléticos (FAE) deve ser evitada dado que pode provocar convulsões que podem ter consequências graves para a mulher e para o embrião ou feto.

---

Sempre que seja possível, a monoterapia é preferível no tratamento da epilepsia na gravidez, uma vez que o tratamento com vários FAE pode estar associado a um maior risco de malformações congénitas, comparativamente com a monoterapia, dependendo dos FAE associados.

Os barbitúricos podem lesar o feto quando administrados a mulheres grávidas. Os recém-nascidos cujas mães receberam barbitúricos ao longo do último trimestre da gravidez podem apresentar sintomas de privação cerca de 1 a 14 dias pós-parto. O síndrome de privação pode manifestar-se por convulsões ou hiperirritabilidade. Os recém-nascidos cujas mães receberam barbitúricos durante o parto devem ser cuidadosamente observados para deteção de sinais de depressão respiratória.

#### Riscos relacionados com o fenobarbital

O fenobarbital atravessa a placenta. Estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores (ver secção 5.3).

Dados de meta-análises e estudos observacionais demonstraram um risco de malformações major cerca de 2 a 3 vezes maior do que o risco de malformações major na população geral (que é de 2 a 3%). O risco é dose-dependente, no entanto, nenhuma dose foi considerada isenta de risco. A monoterapia com fenobarbital está associada a um risco aumentado de malformações congénitas major, incluindo lábio leporino, fenda palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas de órgãos, incluindo casos de hipospadia, dismorfismo facial, defeitos do tubo neural, dismorfismo craniofacial (microcefalia) e deformações digitais minor (hipoplasia das falanges, unhas rudimentares e ausência de unhas) e displasia de desenvolvimento da anca também foram reportadas.

Dados de um estudo de registo sugerem um aumento no risco dos bebés nascerem pequenos para a idade gestacional ou com comprimento reduzido, comparativamente à monoterapia com lamotrigina.

Perturbações do neurodesenvolvimento foram relatadas entre crianças expostas ao fenobarbital durante a gravidez. Estudos relacionados com o risco de perturbações do neurodesenvolvimento em crianças expostas ao fenobarbital durante a gravidez são contraditórios e o risco não pode ser excluído. Os estudos pré-clínicos também relataram efeitos adversos no desenvolvimento neurológico (ver secção 5.3). Foi descrita a ocorrência de hipoprotrombinemia com hemorragia em recém-nascidos de mães que receberam fenobarbital durante a gravidez. Recomenda-se a administração de vitamina K às mães medicadas com anticonvulsivantes durante a fase final da gravidez e parto, bem como a sua administração por rotina às crianças.

O fenobarbital não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o potencial benefício seja considerado superior ao risco, após cuidadosa avaliação de alternativas terapêuticas.

Se, após a reavaliação do tratamento com fenobarbital, nenhuma outra opção de tratamento for adequada, deve ser utilizada a menor dose eficaz possível. A mulher deve ser informada e compreender os riscos relacionados com o uso de fenobarbital durante a gravidez.

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

Doentes a tomar fenobarbital devem receber suplementação adequada com ácido fólico antes da concepção e durante a gravidez.

#### Amamentação

A acumulação de fenobarbital no leite materno é variável, mas pode ser significativa. Por isso, as crianças devem ser monitorizadas quanto à ocorrência de sedação excessiva. Porque os barbitúricos são distribuídos no leite das mulheres a amamentar, o aleitamento deve ser

---

suspensão se as crianças apresentarem sinais de toxicidade. Podem ocorrer sintomas de abstinência na criança, com a interrupção súbita da amamentação.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O fenobarbital pode interferir com a capacidade de conduzir e utilizar máquinas porque pode ocorrer sedação, tonturas ou sonolência.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A ocorrência de efeitos adversos graves com fenobarbital é rara. Quando o fármaco é administrado oralmente para tratamento da epilepsia o principal efeito adverso é a sonolência ou sedação, mas desenvolve-se tolerância a estes efeitos durante o tratamento crônico; contudo, nas crianças o fármaco pode provocar excitação paradoxal e hiperactividade ou exacerbar um comportamento hipercinético prévio. Os doentes idosos reagem frequentemente aos barbitúricos com excitação, confusão ou depressão. Outros efeitos adversos a nível do sistema nervoso podem ser a letargia, tonturas, vertigens, cefaleias, mialgias, neuralgias ou artralgias. Frequentemente ocorre sedação residual (hangover) após doses hipnóticas, podendo persistir, durante horas, alterações ligeiras do humor, alteração da capacidade de avaliação e das capacidades motoras.

O fenobarbital pode provocar náuseas, vômitos e obstipação.

A terapêutica com fenobarbital foi ainda raramente associada a púrpura trombocitopénica, leucopenia, agranulocitose, macrocitose, metaemoglobinémia e linfocitose.

Hepatite foi relatada como parte do síndrome de hipersensibilidade ao antiepiléptico, surgindo geralmente com intensidade moderada. Os sintomas podem surgir 3 semanas a 3 meses após o início da terapêutica.

Existe ainda uma associação entre a toma de barbitúricos e o aparecimento de doenças do tecido conjuntivo como artralgias, contractura de Dupuytren e doença de Peyronie.

O fenobarbital pode provocar reacções cutâneas que são habitualmente rashes ligeiros, maculopapulares, morbiliformes ou escarlatiniformes, que desaparecem rapidamente após a suspensão do fármaco. Muito raramente ocorreram dermatite exfoliativa, eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson. Com frequência desconhecida, pode ocorrer reacção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).

Durante a terapêutica crónica com fenobarbital pode ocorrer anemia megaloblástica e osteopenia.

Pode ocorrer dependência aos barbitúricos, especialmente após administração prolongada de altas doses. A dependência caracteriza-se pela presença de um grande desejo ou necessidade de continuar a tomar o barbitúrico, tendência para aumentar a dose, dependência psicológica e física dos efeitos da medicação e aparecimento de síndrome de abstinência quando o barbitúrico é descontinuado. Os sintomas de descontinuação podem incluir inquietação, contracção muscular, tremor das mãos, fraqueza, tonturas, problemas de visão, náuseas, vômitos, perturbações do sono, aumento da atividade onírica, pesadelos, hipotensão ortostática, convulsões ou alucinações.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções 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 através:

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

A sobredosagem de barbitúricos provoca depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), variando do sono ao coma profundo. A respiração é afetada precocemente; a ventilação pode ser tanto lenta como algo rápida e profunda. Eventualmente há diminuição da pressão sanguínea tanto pelo efeito do fármaco como pela hipóxia a nível do centro vasomotor medular; a depressão da contractilidade cardíaca e dos gânglios simpáticos pode também contribuir para esse efeito. As complicações pulmonares e a insuficiência renal são causas de morte prováveis nas intoxicações graves por barbitúricos.

O tratamento baseia-se em medidas de suporte geral. As medidas de vigilância devem incidir sobre a manutenção de uma via aérea, adequada ventilação e prevenção da pneumonia.

A lavagem gástrica deve ser considerada se decorreram menos de 4 horas sobre a ingestão. A administração de carvão ativado e de catárticos pode diminuir a semi-vida do fenobarbital. A diurese forçada e a alcalinização da urina (por exemplo, pela administração de bicarbonato de sódio) acelerarão a excreção do fenobarbital. Na intoxicação aguda grave por barbitúricos o colapso circulatório é frequentemente uma grande ameaça. A hipovolemia deve ser corrigida e a pressão arterial suportada. A hemodiálise, diálise peritoneal ou a hemoperfusão só raramente são necessárias. O uso de estimulantes do SNC aumenta a taxa de mortalidade.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.6 Sistema Nervoso Central. Antiepilépticos e anticonvulsivantes  
Código ATC: N03AA02

Os barbitúricos deprimem, de forma reversível, a atividade de todos os tecidos excitáveis. Contudo, nem todos os tecidos são afetados com doses ou concentrações séricas equivalentes. O SNC é muito mais sensível aos barbitúricos e, por isso, quando se ministram doses sedativas ou hipnóticas os efeitos sobre os músculos liso, esquelético ou cardíaco são mínimos. A capacidade de alguns destes agentes como o fenobarbital exercerem uma ação anticonvulsivante máxima com doses inferiores às hipnóticas, confere-lhes a sua utilização clínica como agentes anticonvulsivantes. O fenobarbital inibe a contração tónica dos membros posteriores no modelo do electrochoque máximo, as convulsões clónicas provocadas pelo pentileno-tetrazole e as convulsões kindled.

---



Os barbitúricos reduzem a transmissão mono e polissináptica, provocando uma diminuição na excitabilidade de toda a célula nervosa. Também aumentam o limiar de estimulação eléctrica do córtex motor.

O fenobarbital tem efeitos semelhantes aos do GABA (ácido gama-aminobutírico) o que sugere semelhanças com as benzodiazepinas. Contudo, os barbitúricos diferem destas pela sua pequena margem de seletividade; com os barbitúricos, basta uma pequena elevação da dose para provocar uma depressão não seletiva para além da depressão sináptica seletiva. O mecanismo pelo qual o fenobarbital inibe as convulsões envolve provavelmente a potenciação da inibição sináptica através de uma ação sobre o recetor GABAA. O fenobarbital aumenta as respostas ao GABA aplicado iontoforéticamente. Estes efeitos verificaram-se com concentrações de fenobarbital terapêuticamente relevantes. A análise de canais iónicos (técnica de patch-clamp) isolados de segmentos de neurónios retirados da espinal medula de ratos demonstrou que o fenobarbital aumentou a corrente mediada pelo recetor GABA ao aumentar a duração dos "bursts" das correntes mediadas pelos recetores GABA sem alterar a frequência dos "bursts".

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O fenobarbital é bem absorvido por via oral, embora a absorção seja relativamente lenta. Cerca de 70-90% de uma dose oral de fenobarbital é absorvida no trato gastrointestinal. As concentrações sanguíneas máximas atingem-se em 8-12 horas e as concentrações cerebrais máximas em 10-15 horas. A semivida plasmática varia entre 2-6 dias. Concentrações plasmáticas de fenobarbital de 10-40 mcg/ml provocam atividade anticonvulsivante na maioria dos doentes. Se as concentrações forem superiores a 50 mcg/ml podem produzir coma e se superiores a 80 mcg/ml são potencialmente letais.

Cerca de 20-45% do fármaco no sangue está ligado às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é de aproximadamente 0,5 L/kg. O fenobarbital é metabolizado no fígado por hidroxilação oxidativa, formando um metabolito inativo, o p-hidroxifenobarbital.

Aproximadamente 25% da dose é excretada inalterada através de um mecanismo renal pH-dependente e cerca de 75% da dose é excretada na urina sob a forma do metabolito p-hidroxilado e dos seus conjugados glucuronido e sulfato.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A exposição crónica a doses elevadas de fenobarbital causou adenomas hepatocelulares no rato e no ratinho e carcinomas hepatocelulares nalgumas estirpes de ratinhos. De entre os efeitos sobre os hepatócitos contam-se a inibição da comunicação célula a célula, a indução enzimática incluindo o citocromo P450, e a estimulação da proliferação e a inibição da apoptose dos hepatócitos nos focos neoplásicos. A terapêutica crónica em humanos não foi associada à ocorrência de tumores. O fenobarbital não é ADN reativo e a maioria dos testes de genotoxicidade foram negativos.

Estudos publicados reportaram efeitos teratogénicos (defeitos morfológicos) em roedores expostos ao fenobarbital. A fenda palatina é reportada de forma consistente em todos os estudos pré-clínicos, mas outras malformações também são reportadas (por exemplo, hérnia umbilical, espinha bífida, exencefalia, exonfalia mais costelas fundidas) em estudos ou espécies individuais.

Adicionalmente, embora os dados dos estudos publicados sejam inconsistentes, o fenobarbital administrado a ratos/ratinhos durante a gestação ou no período pós-natal foi associado a

---

efeitos adversos no desenvolvimento neurológico, incluindo alterações na atividade locomotora, cognição e padrões de aprendizagem.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina  
Carboximetilamido sódico  
Lactose mono-hidratada  
Povidona  
Estearato de magnésio.

### 6.2 Incompatibilidades

O fenobarbital forma complexos pouco solúveis com o Macrogol 4000, excipiente que pode estar presente noutros medicamentos. Esta associação reduziria a dissolução e absorção do fenobarbital.

### 6.3 Prazo de validade

5 anos.

### 6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

### 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blisters de PVC/Alumínio com 2 ou 6 comprimidos.

Embalagens de 20 ou 60 comprimidos.

### 6.6. Precauções especiais eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S. Mamede do Coronado  
Portugal

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

---

N.º de registo: 9901207 - 20 comprimidos, 100 mg, blisters de PVC/Alu  
N.º de registo: 9901231 - 60 comprimidos, 100 mg, blisters de PVC/Alu

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data de revisão: 20 Março 2002  
Data da última renovação: 19 Junho 2008

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

---