

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione della specialità medicinale

LUMINALE 15 mg compresse

2. Composizione qualitativa e quantitativa

1 compressa da 65 mg contiene:

Principio attivo: FENOBARBITALE 15 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. Forma farmaceutica

compresse

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

LUMINALE è indicato principalmente come sedativo generale, con particolare riguardo all'epilessia e a tutte le condizioni che richiedono una sedazione di lunga durata. LUMINALE è particolarmente utile nelle convulsioni tonico-cloniche del grande male e nelle convulsioni corticali focali. Tuttavia il basso dosaggio di fenobarbitale presente nel preparato consente di raggiungere livelli ematici adeguati solo nei bambini. LUMINALE può essere usato anche come ipnotico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Salvo diversa prescrizione del medico, da 1 a 3 compresse tre volte al giorno.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Porfiria, insufficienza renale ed epatica, cardiopatie gravi, intossicazioni acute da alcool, da analgesici, da ipnotici.

Daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Il fenobarbitale può dare assuefazione. La terapia continuata induce la formazione di enzimi epatici che accelerano il metabolismo di alcuni farmaci, ad esempio degli anticoagulanti, di alcuni antibiotici, degli steroidi surrenali, ecc. Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti fenobarbitale a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica del fenobarbitale (vedi Sez. 4.5 Interazioni).

L'effetto dell'alcool è potenziato e l'assunzione di bevande alcoliche dovrebbe essere limitata. L'associazione con altri psicofarmaci e antistaminici richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione. La brusca sospensione del trattamento in pazienti epilettici può indurre uno stato di male epilettico.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Luminale.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) dovrebbero essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Con l'uso di medicinali a base di fenobarbitale sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS e TEN si ha nelle prime 8 settimane di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con Luminale deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN, durante la terapia con fenobarbitale, il Luminale non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

In casi rari la reazione allergica si manifesta come un disturbo da ipersensibilità ritardata multiorgano (nota come sindrome da ipersensibilità o DRESS) con febbre, rash maculopapulare, eosinofilia, leucopenia e coinvolgimento degli organi interni in varia combinazione (es. fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon).

Fenobarbitale può essere associato a disturbi cognitivi ed effetti negativi in merito all'umore (ad esempio sintomi depressivi) con impatto sul benessere e qualità di vita. Relativamente a tali possibilità i pazienti devono essere monitorati.

I farmaci antiepilettici, tra cui il fenobarbitale, così come l'epilessia di per sé, possono determinare disfunzioni degli ormoni sessuali. E' necessario considerare gli effetti ormonali indotti dall'epilessia o dai farmaci antiepilettici quando si intraprende una terapia antiepilettica, specialmente se si prevede la necessità di un trattamento a lungo termine.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
Vedere anche punto 4.6 e 4.7.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il fenobarbitale è un induttore ben caratterizzato degli enzimi che metabolizzano i farmaci (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferasi) e dei trasportatori (P-gp). Pertanto il fenobarbitale può accelerare il metabolismo e/o l'eliminazione di molte classi di farmaci, diminuendo così la loro esposizione sistemica, e ciò può portare ad una diminuzione dell'efficacia dei farmaci somministrati in concomitanza:

Associazioni controindicate

- Daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir: possibile riduzione dell'efficacia (vedere anche paragrafo 4.3).

Associazioni sconsigliate

- *Hypericum perforatum* L'efficacia del fenobarbitale può essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* che pertanto non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con fenobarbitale. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*. Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di *Hypericum perforatum* i livelli ematici di fenobarbitale devono essere controllati e la terapia con

prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta. I livelli ematici di fenobarbitale potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di fenobarbitale potrebbe necessitare di un aggiustamento. (vedere paragrafo 4.4).

- *Alcool*: potenzia l'effetto sedativo del fenobarbitale: non assumere bevande alcoliche o medicinali contenenti alcool durante il trattamento.
- *Estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali)*: fenobarbitale può interagire con estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali), con diminuzione dell'efficacia contraccettiva per aumentato catabolismo epatico. Per le donne in età fertile devono essere presi in considerazione efficaci metodi contraccettivi alternativi, ad esempio di tipo meccanico (vedere paragrafo 4.6).

Associazioni che richiedono speciali precauzioni, monitoraggio clinico e/o adattamento della dose durante e dopo l'interruzione del fenobarbitale:

- *Ciclosporina*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e ridurre le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, con ridotta efficacia immunosoppressiva. Può essere necessario aumentare la dose di ciclosporina.
- *Corticosteroidi*: data la potenziale induzione del metabolismo di questi farmaci da parte del fenobarbitale si può verificare una riduzione dell'efficacia terapeutica dei corticosteroidi: può essere necessario incrementare la dose dei corticosteroidi.
- *Levotiroxina*: dato il potenziale aumento del metabolismo di T3 e T4 e la conseguente possibile insorgenza di ipotiroidismo, potrebbe essere necessario adattare la dose di levotiroxina.
- *Teofillina*: il fenobarbitale può determinare un aumento del metabolismo della teofillina: di conseguenza si può verificare una riduzione dell'efficacia della teofillina nel controllo dell'asma e bronchite cronica.
- *Acido folico*: se una supplementazione di acido folico dovesse essere utilizzata per trattare una deficienza di folati, che può essere causata dall'uso di fenobarbitale, i livelli plasmatici di fenobarbitale potrebbero ridursi, determinando in alcuni pazienti la diminuzione del controllo delle convulsioni.
- *Acido valproico*: questo farmaco può inibire il metabolismo del fenobarbitale. Di conseguenza, si può sviluppare una tossicità indotta dal fenobarbitale, inclusa sedazione e sonnolenza.
- *Warfarin/dicumarolo*: il fenobarbitale può determinare un aumento del metabolismo di questi anticoagulanti, con conseguente possibile riduzione dell'attività anticoagulante.
- *Imipramina*: data la possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche di fenobarbitale, gli antidepressivi imipraminici possono indurre la comparsa di convulsioni generalizzate.
- *Cloramfenicolo, destroprossifene*: questi farmaci possono incrementare i livelli plasmatici di fenobarbitale, con conseguente possibile aumento della tossicità di fenobarbitale.
- *Antiacidi*: questi farmaci possono determinare un ridotto assorbimento intestinale di fenobarbitale, con efficacia antiepilettica ridotta e possibile peggioramento delle convulsioni.
- *Fenitoina*: la possibile inibizione bidirezionale del metabolismo tra fenitoina e fenobarbitale può portare a cambiamenti imprevedibili delle rispettive concentrazioni plasmatiche. Può essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci.
- *Carbamazepina*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo della carbamazepina, riducendo le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina.
- *Benzodiazepine*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine: se necessario adeguare la dose di questi farmaci.
- *Aloperidolo e altri neurolettici*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche dell'aloperidolo e altri neurolettici: se necessario adeguare la dose di questi farmaci.
- *Griseofulvina*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche di griseofulvina, con conseguente ridotta attività antifungina.
- *Paroxetina, reboxetina*: fenobarbitale può ridurre i livelli plasmatici di questi farmaci

Altre associazioni da prendere in considerazione

- *Farmaci anticancro*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo dei farmaci anticancro e ridurre la loro efficacia terapeutica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Alle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica. Le donne in età fertile devono essere informate dei rischi e dei benefici relativi all'uso di fenobarbitale durante la gravidanza.

La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza.

Il rischio di difetti congeniti è aumentato (di 2 o 3 volte) nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale.

La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile. Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

Le donne in età fertile devono usare in maniera continuativa un efficace metodo contraccettivo durante l'intero trattamento con Luminale e anche nei due mesi successivi alla fine della terapia con Luminale.

Fenobarbitale può interagire con estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali), con diminuzione dell'efficacia contraccettiva per aumentato catabolismo epatico. Pertanto, si deve di preferenza utilizzare un diverso metodo contraccettivo, in particolare di tipo meccanico.

Se una donna pianifica una gravidanza, deve prendere in considerazione di passare ad un appropriato trattamento alternativo prima del concepimento. Se una donna rimane incinta, si devono valutare attentamente rischi e benefici del trattamento con Luminale sia per la donna che per il feto e se il trattamento con Luminale può continuare o è necessario sostituirlo con un trattamento alternativo appropriato. Se il trattamento con Luminale deve proseguire, utilizzare la dose efficace più bassa di Luminale.

L'esposizione al fenobarbitale in utero può potenzialmente determinare alterazioni cognitive e neurologiche nel bambino.

La supplementazione con acido folico durante la gravidanza può aiutare a ridurre il rischio di insorgenza di difetti neurologici nel neonato.

Allattamento

Fenobarbitale attraversa la barriera placentare ed è quindi escreto nel latte materno. Di conseguenza, esiste un piccolo rischio di sedazione nel neonato. Pertanto, l'allattamento al seno è sconsigliato.

Fertilità

Fenobarbitale aumenta la concentrazione plasmatica della proteina legante gli ormoni sessuali (SHBG) in entrambi i sessi. Ciò può determinare una riduzione dei livelli plasmatici biologicamente attivi di testosterone ed estradiolo, con conseguenti disturbi mestruali, problemi sessuali e riduzione della fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Il trattamento con fenobarbitale riduce l'attenzione e allunga il tempo dei riflessi: di ciò devono essere avvertiti i pazienti affinché evitino di condurre autoveicoli o di svolgere operazioni che richiedono integrità di vigilanza per la loro pericolosità.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono stati ordinati in classi di frequenze, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (> 1/10); comune (> 1/100; < 1/10); non comune (> 1/1000; < 1/100); raro (> 1/10.000; < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie congenite, familiari e genetiche (vedere paragrafo 4.6).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: dermatite allergica, eritema multiforme, gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN).

Molto raro: reazione ai farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Patologie epatobiliari

Raro: epatite tossica.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e porpora.

Non nota: aplasia midollare: ipotrombinemia sensibile alla terapia con vitamina K nei neonati di madri trattate con fenobarbitale.

Nel corso di trattamenti cronici possono insorgere anemia megaloblastica sensibile al trattamento con folati

Patologie del sistema nervoso

Raro: Nei pazienti pediatrici possono verificarsi manifestazioni di iperattività spicomotoria.

Non nota: sedazione, atassia, nistagmo e possono insorgere, soprattutto negli anziani, a seguito della somministrazione di dosaggi elevati. Disturbo cognitivo.

Disturbi psichiatrici

Raro: eccitazione, agitazione e delirio.

Non nota: umore alterato, alterazione dell'attenzione, stato confusionale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con Luminal. Il meccanismo mediante il quale Luminal influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.

Nel corso di trattamenti cronici può insorgere osteomalacia, che risponde al trattamento con vitamina D.

Vedere anche punti 4.4 – 4.6 e 4.7.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il trattamento dell'intossicazione acuta da barbiturici comporta una immediata lavanda gastrica, se le condizioni del paziente lo permettono. L'allontanamento del farmaco già assorbito può essere ottenuto con la diuresi forzata e l'alcalinizzazione delle urine. Nei casi più gravi è utile ricorrere all'emodialisi e può essere necessario controllare meccanicamente la respirazione. La somministrazione di antibiotici è necessaria per evitare l'insorgenza di complicazioni polmonari.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, barbiturici, Codice ATC: N03AA02

Il fenobarbitale è un efficace ipnotico-sedativo che agisce in primo luogo sulla corteccia cerebrale, specie sui centri motori, elevandone la soglia di eccitabilità ed anche sui centri neurovegetativi del tronco cerebrale. Possiede inoltre proprietà spasmolitiche che ne consentono l'impiego negli stati spastici in genere.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento orale del fenobarbitale è completo ma lento; i picchi di concentrazioni plasmatiche vengono determinati molte ore dopo un singolo dosaggio. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 40-60% ed è dello stesso ordine di grandezza anche quello con altri tessuti, incluso il cervello. Il volume di distribuzione è di circa 0,9 l/kg. Oltre il 25% di fenobarbitale viene eliminato mediante escrezione renale pH-dipendente. La quantità residua viene inattivata dagli enzimi microsomiali epatici. Il metabolita principale, il paraidrossifenilderivato, è inattivo e viene escreto nell'urina in parte come coniugato solfato. L'emivita plasmatica del fenobarbitale è di circa 90 ore nell'adulto e lievemente più corta nei bambini.

5.3 Dati di sicurezza preclinica

La DL₅₀ per os nel ratto è di 660 mg/kg, ovvero più di 100 volte la dose terapeutica consigliata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Talco, Povidone, Acido stearico, Amido di mais.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (accoppiato PVC-alluminio) opaco. Astuccio da 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Luminale 15 mg compresse AIC 002860043

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE 12.07.1950 / 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

LUMINALE 200 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 1 ml contiene:

Principio attivo: 200 mg di fenobarbitale (pari a sotto forma di sale sodico 219 mg)

Eccipienti con effetti noti: glicole propilenico, etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

- soluzione iniettabile per uso intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LUMINALE è indicato principalmente come sedativo generale, con particolare riguardo all'epilessia e a tutte le condizioni che richiedono una sedazione di lunga durata. LUMINALE è particolarmente utile nelle convulsioni tonico-cloniche del grande male e nelle convulsioni corticali focali. LUMINALE può essere usato anche come ipnotico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Salvo diversa prescrizione del medico, negli adulti 1 fiala al giorno per via intramuscolare. Non superare 400 mg nelle 24 ore.

Popolazione pediatrica

Nei bambini 10 mg per ogni anno di età a partire dal 1° anno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Porfiria, insufficienza renale ed epatica, cardiopatie gravi, intossicazioni acute da alcool, da analgesici, da ipnotici.

Daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Il fenobarbitale può dare assuefazione. La terapia continuata induce la formazione di enzimi epatici che accelerano il metabolismo di alcuni farmaci, ad esempio degli anticoagulanti, di alcuni antibiotici, degli steroidi surrenali, ecc. Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti fenobarbitale a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica del fenobarbitale (vedi Sez. 4.5 Interazioni).

L'effetto dell'alcool è potenziato e l'assunzione di bevande alcoliche dovrebbe essere limitata. L'associazione con altri psicofarmaci e antistaminici richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione. La brusca sospensione del trattamento in pazienti epilettici può indurre uno stato di male epilettico.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Luminale.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) dovrebbero essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Con l'uso di medicinali a base di fenobarbitale sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS e TEN si ha nelle prime 8 settimane di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con Luminale deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN durante la terapia con fenobarbitale, il Luminale non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

In casi rari la reazione allergica si manifesta come un disturbo da ipersensibilità ritardata multiorgano (nota come sindrome da ipersensibilità o DRESS) con febbre, rash maculopapulare, eosinofilia, leucopenia e coinvolgimento degli organi interni in varia combinazione (es. fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon).

Fenobarbitale può essere associato a disturbi cognitivi ed effetti negativi in merito all'umore (ad esempio sintomi depressivi) con impatto sul benessere e qualità di vita. Relativamente a tali possibilità i pazienti devono essere monitorati.

I farmaci antiepilettici, tra cui il fenobarbitale, così come l'epilessia di per sé, possono determinare disfunzioni degli ormoni sessuali. E' necessario considerare gli effetti ormonali indotti dall'epilessia

o dai farmaci antiepilettici quando si intraprende una terapia antiepilettica, specialmente se si prevede la necessità di un trattamento a lungo termine.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Vedere anche punto 4.6 e 4.7.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il fenobarbitale è un induttore ben caratterizzato degli enzimi che metabolizzano i farmaci (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferasi) e dei trasportatori (P-gp). Pertanto il fenobarbitale può accelerare il metabolismo e/o l'eliminazione di molte classi di farmaci, diminuendo così la loro esposizione sistemica, e ciò può portare ad una diminuzione dell'efficacia dei farmaci somministrati in concomitanza:

Associazioni controindicate

- Daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir: possibile riduzione dell'efficacia (vedere anche paragrafo 4.3).

Associazioni sconsigliate

- *Hypericum perforatum*: L'efficacia del fenobarbitale può essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* che pertanto non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con fenobarbitale. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*. Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di *Hypericum perforatum* i livelli ematici di fenobarbitale devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta. I livelli ematici di fenobarbitale potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di fenobarbitale potrebbe necessitare di un aggiustamento (vedere paragrafo 4.4).
- *Alcool*: potenzia l'effetto sedativo del fenobarbitale: non assumere bevande alcoliche o medicinali contenenti alcool durante il trattamento.
- *Estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali)*: fenobarbitale può interagire con estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali), con diminuzione dell'efficacia contraccettiva per aumentato catabolismo epatico. Per le donne in età fertile devono essere presi in considerazione efficaci metodi contraccettivi alternativi, ad esempio di tipo meccanico (vedere paragrafo 4.6).

Associazioni che richiedono speciali precauzioni, monitoraggio clinico e/o adattamento della dose durante e dopo l'interruzione del fenobarbitale:

- *Ciclosporina*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e ridurre le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, con ridotta efficacia immunosoppressiva. Può essere necessario aumentare la dose di ciclosporina.
- *Corticosteroidi*: data la potenziale induzione del metabolismo di questi farmaci da parte del fenobarbitale si può verificare una riduzione dell'efficacia terapeutica dei corticosteroidi: può essere necessario incrementare la dose dei corticosteroidi.
- *Levotiroxina*: dato il potenziale aumento del metabolismo di T3 e T4 e la conseguente possibile insorgenza di ipotiroidismo, potrebbe essere necessario adattare la dose di levotiroxina.
- *Teofillina*: il fenobarbitale può determinare un aumento del metabolismo della teofillina: di conseguenza si può verificare una riduzione dell'efficacia della teofillina nel controllo dell'asma e bronchite cronica.
- *Acido folico*: se una supplementazione di acido folico dovesse essere utilizzata per trattare una deficienza di folati, che può essere causata dall'uso di fenobarbitale, i livelli plasmatici di

fenobarbitale potrebbero ridursi, determinando in alcuni pazienti la diminuzione del controllo delle convulsioni.

- *Acido valproico*: questo farmaco può inibire il metabolismo del fenobarbitale. Di conseguenza, si può sviluppare una tossicità indotta dal fenobarbitale, inclusa sedazione e sonnolenza.
- *Warfarin/dicumarolo*: il fenobarbitale può determinare un aumento del metabolismo di questi anticoagulanti, con conseguente possibile riduzione dell'attività anticoagulante.
- *Imipramina*: data la possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche di fenobarbitale, gli antidepressivi imipraminici possono indurre la comparsa di convulsioni generalizzate.
- *Cloramfenicolo, destropropossifene*: questi farmaci possono incrementare i livelli plasmatici di fenobarbitale, con conseguente possibile aumento della tossicità di fenobarbitale.
- *Antiacidi*: questi farmaci possono determinare un ridotto assorbimento intestinale di fenobarbitale, con efficacia antiepilettica ridotta e possibile peggioramento delle convulsioni.
- *Fenitoina*: la possibile inibizione bidirezionale del metabolismo tra fenitoina e fenobarbitale può portare a cambiamenti imprevedibili delle rispettive concentrazioni plasmatiche. Può essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci.
- *Carbamazepina*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo della carbamazepina, riducendo le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina.
- *Benzodiazepine*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine: se necessario adeguare la dose di questi farmaci.
- *Aloperidolo e altri neurolettici*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche dell'alooperidolo e altri neurolettici: se necessario adeguare la dose di questi farmaci.
- *Griseofulvina*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche di griseofulvina, con conseguente ridotta attività antifungina.
- *Paroxetina, reboxetina*: fenobarbitale può ridurre i livelli plasmatici di questi farmaci

Altre associazioni da prendere in considerazione

- *Farmaci anticancro*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo dei farmaci anticancro e ridurre la loro efficacia terapeutica.

4.6 Fertilità, gravidanza e di allattamento

Gravidanza

Alle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica. Le donne in età fertile devono essere informate dei rischi e dei benefici relativi all'uso di fenobarbitale durante la gravidanza.

La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza.

Il rischio di difetti congeniti è aumentato (di 2 o 3 volte) nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale.

La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratici la monoterapia ogni volta che sia possibile.

Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

Le donne in età fertile devono usare in maniera continuativa un efficace metodo contraccettivo durante l'intero trattamento con Luminale e anche nei due mesi successivi alla fine della terapia con Luminale. Fenobarbitale può interagire con estrogeni e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali), con diminuzione dell'efficacia contraccettiva per aumentato catabolismo epatico. Pertanto, si deve di preferenza utilizzare un diverso metodo contraccettivo, in particolare di tipo meccanico.

Se una donna pianifica una gravidanza, deve prendere in considerazione di passare ad un appropriato trattamento alternativo prima del concepimento. Se una donna rimane incinta, si devono

valutare attentamente rischi e benefici del trattamento con Luminale sia per la donna che per il feto e se il trattamento con Luminale può continuare o è necessario sostituirlo con un trattamento alternativo appropriato. Se il trattamento con Luminale deve proseguire, utilizzare la dose efficace più bassa di Luminale.

L'esposizione al fenobarbitale in utero può potenzialmente determinare alterazioni cognitive e neurologiche nel bambino.

La supplementazione con acido folico durante la gravidanza può aiutare a ridurre il rischio di insorgenza di difetti neurologici nel neonato.

Allattamento

Fenobarbitale attraversa la barriera placentare ed è quindi escreto nel latte materno. Di conseguenza, esiste un piccolo rischio di sedazione nel neonato. Pertanto, l'allattamento al seno è sconsigliato.

Fertilità

Fenobarbitale aumenta la concentrazione plasmatica della proteina legante gli ormoni sessuali (SHBG) in entrambi i sessi. Ciò può determinare una riduzione dei livelli plasmatici biologicamente attivi di testosterone ed estradiolo, con conseguenti disturbi mestruali, problemi sessuali e riduzione della fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Il trattamento con fenobarbitale riduce l'attenzione e allunga il tempo dei riflessi: di ciò devono essere avvertiti i pazienti affinché evitino di condurre autoveicoli o di svolgere operazioni che richiedono integrità di vigilanza per la loro pericolosità.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono stati ordinati in classi di frequenze, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($> 1/10$); comune ($> 1/100$; $< 1/10$); non comune ($> 1/1000$; $< 1/100$); raro ($> 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie congenite, familiari e genetiche (vedere paragrafo 4.6).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: dermatite allergica, eritema multiforme, gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN).

Molto raro: reazione ai farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Patologie epatobiliari

Raro di epatite tossica.

Patologie del sistema emolinfopoietico Raro: leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e porpora.

Non nota: aplasia midollare, ipotrombinemia sensibile alla terapia con vitamina K. nei neonati di madri trattate con fenobarbitale.

Nel corso di trattamenti cronici possono insorgere anemia megaloblastica sensibile al trattamento con folati

Patologie del sistema nervoso:

Raro: Nei pazienti pediatriche possono verificarsi manifestazioni di iperattività psicomotoria.

Non nota: sedazione, atassia, nistagmo e possono insorgere, soprattutto negli anziani, a seguito della somministrazione di dosaggi elevati. Disturbo cognitivo.

Disturbi psichiatrici

Raro: eccitazione, agitazione e delirio.

Non nota: umore alterato, alterazione dell'attenzione, stato confusionale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con Luminale. Il meccanismo mediante il quale Luminale influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.

Nel corso di trattamenti cronici può insorgere osteomalacia, che risponde al trattamento con vitamina D.

Vedere anche punti 4.4 – 4.6 e 4.7

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il trattamento dell'intossicazione acuta da barbiturici consiste in una immediata lavanda gastrica, se le condizioni del paziente lo permettono. L'allontanamento del farmaco già assorbito può essere ottenuto con la diuresi forzata e l'alcalinizzazione delle urine. Nei casi più gravi è utile ricorrere all'emodialisi e può essere necessario controllare meccanicamente la respirazione. La somministrazione di antibiotici è necessaria per evitare l'insorgenza di complicazioni polmonari.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, barbiturici, Codice ATC: N03AA02

Il fenobarbitale è un efficace ipnotico-sedativo che agisce in primo luogo sulla corteccia cerebrale, specie sui centri motori, elevandone la soglia di eccitabilità ed anche sui centri neurovegetativi del tronco cerebrale. Possiede inoltre proprietà spasmolitiche che ne consentono l'impiego negli stati spastici in genere.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 40-60% ed è dello stesso ordine di grandezza anche quello con altri tessuti, incluso il cervello. Il volume di distribuzione è di circa 0,9 l/kg. Oltre il 25% di fenobarbitale viene eliminato mediante escrezione renale pH-dipendente. La quantità residua viene inattivata dagli enzimi microsomiali epatici. Il metabolita principale, il paraidrossifenilderivato, è inattivo e viene escreto nell'urina in parte come coniugato solfato. L'emivita plasmatica del fenobarbitale è di circa 90 ore nell'adulto e lievemente più corta nei bambini.

5.3 Dati di sicurezza preclinica

La DL₅₀ per os nel ratto è di 660 mg/kg, ovvero più di 100 volte la dose terapeutica consigliata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Glicole propilenico, Ethanol, Acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità 2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Fiale da 1 ml: di vetro incolore tipo I secondo F.U. IX Ed. Astuccio da 10 fiale

-

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LUMINALE 200 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare - AIC 002860017

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12.07.1950 / 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

LUMINALE 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa da 170 mg contiene

Principio attivo: FENOBARBITALE 100 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

-

- compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.3 Indicazioni terapeutiche

LUMINALE è indicato principalmente come sedativo generale, con particolare riguardo all'epilessia e a tutte le condizioni che richiedono una sedazione di lunga durata. LUMINALE è particolarmente utile nelle convulsioni tonico-cloniche del grande male e nelle convulsioni corticali focali.

LUMINALE può essere usato anche come ipnotico.

4.4 Posologia e modo di somministrazione

.

Posologia

Come sedativo da 50 a 100 mg (1/2-1 compressa) al giorno.

Come anticonvulsivante negli adulti da 100 a 300 mg (1-3 compresse) al giorno in 2-3 volte.

Nell'insonnia grave da 50 a 200 mg (da 1/2 a 2 compresse) alla sera un'ora prima di coricarsi.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Popolazione pediatrica

Nei bambini le dosi vanno ridotte (da 20 a 100 mg) secondo l'età e il peso e trova indicazione la preparazione Luminale 15 mg compresse.

Modo di somministrazione

Le compresse possono essere disgregate in un po' d'acqua o eventualmente aggiunte ai cibi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Porfiria, insufficienza renale ed epatica, cardiopatie gravi, intossicazioni acute da alcool, da analgesici, da ipnotici.

Daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Il fenobarbitale può dare assuefazione. La terapia continuata induce la formazione di enzimi epatici che accelerano il metabolismo di alcuni farmaci, ad esempio degli anticoagulanti, di alcuni antibiotici, degli steroidi surrenali, ecc. Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti fenobarbitale a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica del fenobarbitale (vedi Sez. 4.5 Interazioni).

L'effetto dell'alcool è potenziato e l'assunzione di bevande alcoliche dovrebbe essere limitata. L'associazione con altri psicofarmaci e antistaminici richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione. La brusca sospensione del trattamento in pazienti epilettici può indurre uno stato di male epilettico.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito ed i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Luminale.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) dovrebbero essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Con l'uso di medicinali a base di fenobarbitale sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS e TEN si ha nelle prime 8 settimane di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con Luminale deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN durante la terapia con fenobarbitale, il Luminale non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

In casi rari la reazione allergica si manifesta come un disturbo da ipersensibilità ritardata multiorgano (nota come sindrome da ipersensibilità o DRESS) con febbre, rash maculopapulare, eosinofilia, leucopenia e coinvolgimento degli organi interni in varia combinazione (es. fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon).

Fenobarbitale può essere associato a disturbi cognitivi ed effetti negativi in merito all'umore (ad esempio sintomi depressivi) con impatto sul benessere e qualità di vita. Relativamente a tali possibilità i pazienti devono essere monitorati.

I farmaci antiepilettici, tra cui il fenobarbitale, così come l'epilessia di per sé, possono determinare disfunzioni degli ormoni sessuali. E' necessario considerare gli effetti ormonali indotti dall'epilessia o dai farmaci antiepilettici quando si intraprende una terapia antiepilettica, specialmente se si prevede la necessità di un trattamento a lungo termine.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Vedere anche punto 4.6 e 4.7.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il fenobarbitale è un induttore ben caratterizzato degli enzimi che metabolizzano i farmaci (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferasi) e dei trasportatori (P-gp). Pertanto il fenobarbitale può accelerare il metabolismo e/o l'eliminazione di molte classi di farmaci, diminuendo così la loro esposizione sistemica, e ciò può portare ad una diminuzione dell'efficacia dei farmaci somministrati in concomitanza:

Associazioni controindicate

- Daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir: possibile riduzione dell'efficacia (vedere anche paragrafo 4.3).

Associazioni sconsigliate

- *Hypericum perforatum*: l'efficacia del fenobarbitale può essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* che pertanto non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con fenobarbitale. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*. Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di *Hypericum perforatum* i livelli ematici di fenobarbitale devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta. I livelli ematici di fenobarbitale potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di fenobarbitale potrebbe necessitare di un aggiustamento (vedere paragrafo 4.4).
- *Alcool*: potenzia l'effetto sedativo del fenobarbitale: non assumere bevande alcoliche o medicinali contenenti alcool durante il trattamento.
- *Estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali)*: fenobarbitale può interagire con estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali), con diminuzione dell'efficacia contraccettiva per aumentato catabolismo epatico. Per le donne in età fertile devono essere presi in considerazione efficaci metodi contraccettivi alternativi, ad esempio di tipo meccanico (vedere paragrafo 4.6).

Associazioni che richiedono speciali precauzioni, monitoraggio clinico e/o adattamento della dose durante e dopo l'interruzione del fenobarbitale:

- *Ciclosporina*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e ridurre le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, con ridotta efficacia immunosoppressiva. Può essere necessario aumentare la dose di ciclosporina.
- *Corticosteroidi*: data la potenziale induzione del metabolismo di questi farmaci da parte del fenobarbitale si può verificare una riduzione dell'efficacia terapeutica dei corticosteroidi: può essere necessario incrementare la dose dei corticosteroidi.
- *Levotiroxina*: dato il potenziale aumento del metabolismo di T3 e T4 e la conseguente possibile insorgenza di ipotiroidismo, potrebbe essere necessario adattare la dose di levotiroxina.
- *Teofillina*: il fenobarbitale può determinare un aumento del metabolismo della teofillina: di conseguenza si può verificare una riduzione dell'efficacia della teofillina nel controllo dell'asma e bronchite cronica.
- *Acido folico*: se una supplementazione di acido folico dovesse essere utilizzata per trattare una carenza di folati, che può essere causata dall'uso di fenobarbitale, i livelli plasmatici di fenobarbitale potrebbero ridursi, determinando in alcuni pazienti la diminuzione del controllo delle convulsioni.
- *Acido valproico*: questo farmaco può inibire il metabolismo del fenobarbitale. Di conseguenza, si può sviluppare una tossicità indotta dal fenobarbitale, inclusa sedazione e sonnolenza.
- *Warfarin/dicumarolo*: il fenobarbitale può determinare un aumento del metabolismo di questi anticoagulanti, con conseguente possibile riduzione dell'attività anticoagulante.
- *Imipramina*: data la possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche di fenobarbitale, gli antidepressivi imipraminici possono indurre la comparsa di convulsioni generalizzate.
- *Cloramfenicolo, destropropossifene*: questi farmaci possono incrementare i livelli plasmatici di fenobarbitale, con conseguente possibile aumento della tossicità di fenobarbitale.
- *Antiacidi*: questi farmaci possono determinare un ridotto assorbimento intestinale di fenobarbitale, con efficacia antiepilettica ridotta e possibile peggioramento delle convulsioni.
- *Fenitoina*: la possibile inibizione bidirezionale del metabolismo tra fenitoina e fenobarbitale può portare a cambiamenti imprevedibili delle rispettive concentrazioni plasmatiche. Può essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci.
- *Carbamazepina*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo della carbamazepina, riducendo le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina.
- *Benzodiazepine*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine: se necessario adeguare la dose di questi farmaci.
- *Aloperidolo e altri neurolettici*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche dell'alooperidolo e altri neurolettici: se necessario adeguare la dose di questi farmaci.
- *Griseofulvina*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo e diminuire le concentrazioni plasmatiche di griseofulvina, con conseguente ridotta attività antifungina.
- *Paroxetina, reboxetina*: fenobarbitale può ridurre i livelli plasmatici di questi farmaci

Altre associazioni da prendere in considerazione

- *Farmaci anticancro*: fenobarbitale può aumentare il metabolismo dei farmaci anticancro e ridurre la loro efficacia terapeutica.

4.6 Fertilità, gravidanza e di allattamento

Gravidanza

Alle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica. Le donne in età fertile devono essere informate dei rischi e dei benefici relativi all'uso di fenobarbitale durante la gravidanza.

La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza.

Il rischio di difetti congeniti è aumentato (di 2 o 3 volte) nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale.

La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile.

Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

Le donne in età fertile devono usare in maniera continuativa un efficace metodo contraccettivo durante l'intero trattamento con Luminale e anche nei due mesi successivi alla fine della terapia con Luminale. Fenobarbitale può interagire con estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali), con diminuzione dell'efficacia contraccettiva per aumentato catabolismo epatico. Pertanto, si deve di preferenza utilizzare un diverso metodo contraccettivo, in particolare di tipo meccanico.

Se una donna pianifica una gravidanza, deve prendere in considerazione di passare ad un appropriato trattamento alternativo prima del concepimento. Se una donna rimane incinta, si devono valutare attentamente rischi e benefici del trattamento con Luminale sia per la donna che per il feto e se il trattamento con Luminale può continuare o è necessario sostituirlo con un trattamento alternativo appropriato. Se il trattamento con Luminale deve proseguire, utilizzare la dose efficace più bassa di Luminale.

L'esposizione al fenobarbitale in utero può potenzialmente determinare alterazioni cognitive e neurologiche nel bambino.

La supplementazione con acido folico durante la gravidanza può aiutare a ridurre il rischio di insorgenza di difetti neurologici nel neonato.

Allattamento

Fenobarbitale attraversa la barriera placentare ed è quindi escreto nel latte materno. Di conseguenza, esiste un piccolo rischio di sedazione nel neonato. Pertanto, l'allattamento al seno è sconsigliato.

Fertilità

Fenobarbitale aumenta la concentrazione plasmatica della proteina legante gli ormoni sessuali (SHBG) in entrambi i sessi. Ciò può determinare una riduzione dei livelli plasmatici biologicamente attivi di testosterone ed estradiolo, con conseguenti disturbi mestruali, problemi sessuali e riduzione della fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Il trattamento con fenobarbitale riduce l'attenzione e allunga il tempo dei riflessi: di ciò devono essere avvertiti i pazienti affinché evitino di condurre autoveicoli o di svolgere operazioni che richiedono integrità di vigilanza per la loro pericolosità.

4.10 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono stati ordinati in classi di frequenze, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (> 1/10); comune (> 1/100; < 1/10); non comune (> 1/1000; < 1/100); raro (> 1/10.000; < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie congenite, familiari e genetiche (vedere paragrafo 4.6).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: dermatite allergica, eritema multiforme, gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN).

Molto raro: reazione ai farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Patologie epatobiliari

Raro: epatite tossica.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e porpora.

Non nota: aplasia midollare, ipotrombinemia sensibile alla terapia con vitamina K nei neonati di madri trattate con fenobarbitale.

Nel corso di trattamenti cronici possono insorgere anemia megaloblastica sensibile al trattamento con folati.

Patologie del sistema nervoso

Raro. Nei pazienti pediatrici possono verificarsi manifestazioni di iperattività psicomotoria.

Non nota: sedazione, atassia, nistagmo e possono insorgere, soprattutto negli anziani, a seguito della somministrazione di dosaggi elevati. Disturbo cognitivo.

Disturbi psichiatrici

Raro: eccitazione, agitazione e delirio.

Non nota: umore alterato, alterazione dell'attenzione, stato confusionale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con Luminale. Il meccanismo mediante il quale Luminale influenza il metabolismo osseo non è stato identificato. Nel corso di trattamenti cronici può insorgere osteomalacia, che risponde al trattamento con vitamina D.

Vedere anche punti 4.4 – 4.6 e 4.7

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.11 Sovradosaggio

Il trattamento dell'intossicazione acuta da barbiturici consiste in una immediata lavanda gastrica, se le condizioni del paziente lo permettono. L'allontanamento del farmaco già assorbito può essere ottenuto con la diuresi forzata e l'alcalinizzazione delle urine. Nei casi più gravi è utile ricorrere all'emodialisi e può essere necessario controllare meccanicamente la respirazione. La somministrazione di antibiotici è necessaria per evitare l'insorgenza di complicazioni polmonari.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.3 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiepilettici, barbiturici, Codice ATC: N03AA02

Il fenobarbitale è un efficace ipnotico-sedativo che agisce in primo luogo sulla corteccia cerebrale, specie sui centri motori, elevandone la soglia di eccitabilità ed anche sui centri neurovegetativi del tronco cerebrale. Possiede inoltre proprietà spasmolitiche che ne consentono l'impiego negli stati spastici in genere.

5.4 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento orale del fenobarbitale è completo ma lento; i picchi di concentrazioni plasmatiche vengono determinati molte ore dopo un singolo dosaggio. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 40-60% ed è dello stesso ordine di grandezza anche quello con altri tessuti, incluso il cervello. Il volume di distribuzione è di circa 0,9 l/kg. Oltre il 25% di fenobarbitale viene eliminato mediante escrezione renale pH-dipendente. La quantità residua viene inattivata dagli enzimi

microsomiali epatici. Il metabolita principale, il paraidrossifenilderivato, è inattivo e viene escreto nell'urina in parte come coniugato solfato. L'emivita plasmatica del fenobarbitale è di circa 90 ore nell'adulto e lievemente più corta nei bambini.

5.4 Dati di sicurezza preclinica

La DL₅₀ per os nel ratto è di 660 mg/kg, ovvero più di 100 volte la dose terapeutica consigliata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Talco, Povidone, Acido stearico, Amido di mais

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Durata di stabilità a confezionamento integro

Validità: 5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

-blister (accoppiato PVC-alluminio) opaco. Astuccio da 20 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LUMINALE 100 mg compresse - AIC 002860031

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16.10.1967 / 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: