

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gamibetal Complex compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Buxamina	250 mg
Fenobarbital	50 mg
Fenitoina sodica	50 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia centroencefalica (grande male, piccolo male, epilessia jacksoniana), epilessia temporale, epilessia post-traumatica, manifestazioni convulsive dei bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il Gamibetal Complex a causa del basso contenuto di barbiturico e fenitoina è ottimamente tollerato anche ad alte posologie. In genere si consiglia:

- fino a 5 anni di età: da 1/2 a 1 compressa pro die
- da 5 ai 10 anni di età: da 1 a 2 compresse pro die
- dai 10 anni in avanti: 2-4 compresse pro die.

Nei pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Porfiria.
- Insufficienza epatica e renale.
- Insufficienza respiratoria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Donne in età fertile

Per la presenza di fenobarbital

Il fenobarbital può causare danni al feto se somministrato a una donna incinta. L'esposizione prenatale al fenobarbital può aumentare il rischio di malformazioni congenite di circa 2-3 volte (vedere paragrafo 4.6).

Il fenobarbital non deve essere usato nelle donne in età fertile a meno che non si ritenga che il potenziale beneficio superi i rischi in seguito alla considerazione di altre opzioni di trattamento idonee. Le donne in età fertile devono essere pienamente informate del potenziale rischio per il feto se assumono fenobarbital durante la gravidanza.

Prima di iniziare il trattamento con fenobarbital nelle donne in età fertile deve essere preso in considerazione un test di gravidanza per escludere una gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'ultima dose. A causa dell'induzione enzimatica, il fenobarbital può provocare un fallimento dell'effetto terapeutico dei farmaci contraccettivi orali contenenti estrogeni e / o progesterone. Si deve consigliare alle donne in età fertile di utilizzare altri metodi contraccettivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono essere avvisate di consultare in anticipo il proprio medico per ricevere una consulenza adeguata e affinché possano essere discusse altre opzioni di trattamento appropriate prima del concepimento e prima che la contraccezione sia interrotta.

Alle donne in età fertile deve essere raccomandato di contattare immediatamente il proprio medico se rimangono incinte o pensano di poter essere incinte durante il trattamento con fenobarbital.

Per la presenza di fenitoina

La fenitoina può provocare danni al feto, se somministrata a una donna in gravidanza.

L'esposizione prenatale alla fenitoina può aumentare i rischi di malformazioni congenite maggiori e altri esiti avversi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.6).

La fenitoina non deve essere usata nelle donne in età fertile a meno che, dopo un'attenta valutazione delle idonee opzioni di trattamento alternative, il beneficio non sia ritenuto superiore ai rischi.

In una donna in età fertile, prima di iniziare il trattamento con fenitoina, si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un test di gravidanza.

Le donne in età fertile devono essere pienamente informate del potenziale rischio per il feto, in caso di assunzione di fenitoina durante la gravidanza.

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di rivolgersi al proprio medico qualora stiano pianificando una gravidanza, al fine di discutere il passaggio a trattamenti alternativi prima del concepimento e prima che la contraccezione venga interrotta (vedere paragrafo 4.6).

Le donne in età fertile, durante l'assunzione di fenitoina, devono essere informate di contattare immediatamente il proprio medico, in caso di gravidanza o di presunta gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per il mese successivo all'interruzione del trattamento. A causa dell'induzione enzimatica, la fenitoina può annullare l'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali; pertanto, alle donne in età fertile

deve essere indicato di usare altri metodi contraccettivi efficaci (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Studi caso-controllo di associazione *genome-wide* (*genome-wide association studies*) in pazienti taiwanesi, giapponesi, malesi e thailandesi hanno identificato nei portatori della variante CYP2C9*3, con funzionalità ridotta, un aumento del rischio di gravi reazioni avverse cutanee (SCARs).

Metabolismo di CYP2C9

La fenitoina è metabolizzata dall'enzima CYP450 CYP2C9. I pazienti portatori delle varianti CYP2C9*2 o CYP2C9*3, con funzionalità ridotta (metabolizzatori intermedi o lenti dei substrati di CYP2C9), possono essere esposti al rischio di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina, con conseguente tossicità. Nei pazienti noti per essere portatori degli alleli CYP2C9*2 o *3, con funzionalità ridotta, si consiglia un attento monitoraggio della risposta clinica e potrà essere necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

I barbiturici possono dar luogo ad assuefazione.

La brusca sospensione del medicinale nei pazienti epilettici può produrre uno stato di male epilettico.

Quando a giudizio del medico, si rende necessaria una riduzione di dose, una sospensione del trattamento o una sostituzione con altro medicamento, questa deve essere fatta in modo graduale.

I risultati di alcuni esami di laboratorio (come il test al metopirone e quello dello iodio legato alle proteine) possono essere modificati dalla fenitoina.

Si richiede particolare attenzione e cautela da parte del medico qualora si somministrino contemporaneamente altri medicinali ad azione psicotropa, sedativa, ipnotica, analgesica per evitare indesiderati fenomeni di interazione.

Il medicinale deve essere sospeso in caso dovesse manifestarsi un ingrandimento delle linfoghiandole o in caso di eruzione esfoliativa, purpurea o bollosa. Se l'eruzione è di lieve entità (morbilliforme o scarlattiniforme) la terapia può essere ripresa dopo che l'eruzione è completamente scomparsa. Se l'eruzione si ripresenta con la ripresa della terapia, la prosecuzione del trattamento è controindicata.

Per la presenza del barbiturico va usato con cautela nei pazienti che ricevono analgesici, in quelli con tendenza suicida o con disposizione all'abuso di barbiturici o in quelli con debilitazione generale o malattie polmonari.

Medicinali a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunti in contemporanea con medicinali contenenti fenobarbital o fenitoina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica del fenobarbital e della fenitoina (vedi paragrafo 4.5).

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con medicinali 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 e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Gamibetal Complex.

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 Gamibetal Complex sono state segnalate le seguenti reazioni cutanee potenzialmente letali: sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN).

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 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 Gamibetal Complex 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 con l'uso di Gamibetal Complex, Gamibetal Complex non deve essere più riutilizzato in questo paziente.

L'HLA-B*1502 può essere associato ad un aumento del rischio di sviluppo della sindrome di Stevens-Johnson (SJS) in individui di origine Thai e Han Cinese quando trattati con fenitoina. Se è noto che questi pazienti sono positivi per l'HLA-B*1502, l'uso della fenitoina deve essere considerato solo se i benefici sono tali da superare i rischi.

Nella popolazione caucasica e giapponese, la frequenza dell'allele HLA-B*1502 è estremamente bassa e quindi non è possibile ad oggi trarre conclusioni sul rischio associato. Non sono attualmente disponibili informazioni adeguate in altre etnie circa il rischio associato.

Popolazione pediatrica

Nella primissima infanzia il medicinale va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Alcuni medicinali (come la cumarina, gli anticoagulanti, il disulfiram, il fenilbutazone, il sulfafenazolo, l'isoniazide, i barbiturici), possono interagire con la fenitoina. Gli antidepressivi triciclici, ad alte dosi, possono favorire la comparsa di attacchi: il loro eventuale impiego richiede pertanto un adattamento posologico della fenitoina.

Gli effetti dell'alcool possono essere potenziati.

L'efficacia del fenobarbital e i livelli sierici di fenitoina possono essere ridotti dalla somministrazione contemporanea di medicinali a base di *Hypericum perforatum*. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei medicinali da parte di medicinali a base di *Hypericum perforatum* che pertanto non dovrebbero essere

somministrati in concomitanza con fenitoina e fenobarbital. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con medicinali a base di *Hypericum perforatum*.

Se un paziente sta assumendo contemporaneamente medicinali a base di *Hypericum perforatum* i livelli ematici di fenitoina e fenobarbital devono essere controllati e la terapia con medicinali a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta.

I livelli ematici di fenitoina e fenobarbital potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di fenitoina e fenobarbital potrebbe necessitare di un aggiustamento.

Per la presenza di fenitoina

La somministrazione concomitante di fenitoina e valproato è stata associata a un aumento del rischio di iperammoniemia associata a valproato. I pazienti trattati contemporaneamente con questi due farmaci devono essere monitorati per rilevare l'eventuale presenza di segni e sintomi di iperammoniemia.

Farmaci i cui livelli sierici e/o effetti possono essere ridotti dalla fenitoina:

- Anticoagulanti orali (es. rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban);
- Lacosamide;
- Ticagrelor.

Per la presenza di fenobarbital

I pazienti trattati contemporaneamente con valproato e fenobarbital devono essere monitorati per i segni di iperammoniemia. Nella metà dei casi segnalati, l'iperammoniemia era asintomatica e non necessariamente portava a encefalopatia clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione

Per la presenza di fenobarbital

Il fenobarbital non deve essere usato nelle donne in età fertile a meno che, dopo un'attenta valutazione di idonee alternative di trattamento, il potenziale beneficio non sia giudicato superiore ai rischi.

Un test di gravidanza, per escludere una gravidanza, deve essere preso in considerazione prima di iniziare il trattamento con fenobarbital nelle donne in età fertile.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con fenobarbital e per 2 mesi dopo l'ultima dose. A causa dell'induzione enzimatica, il fenobarbital può provocare un fallimento dell'effetto terapeutico dei farmaci contraccettivi orali contenenti estrogeni e / o progesterone. Alle donne in età fertile deve essere consigliato di utilizzare altri metodi contraccettivi durante il trattamento con fenobarbital, ad es. due forme complementari di contraccezione tra cui un metodo di barriera, un contraccettivo orale contenente dosi più elevate di estrogeni o un dispositivo intrauterino non ormonale (vedere paragrafo 4.5).

Le donne in età fertile devono essere informate e comprendere il rischio di potenziali danni al feto associati all'uso di fenobarbital durante la gravidanza e l'importanza di pianificare una gravidanza.

Le donne che stanno pianificando una gravidanza devono essere avvisate di consultare in anticipo il proprio medico in modo che possa essere fornita una consulenza medica specialistica e possano essere discusse altre opzioni di trattamento appropriate prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione.

Il trattamento antiepilettico deve essere riesaminato regolarmente e soprattutto quando una donna sta pianificando una gravidanza.

Le donne in età fertile devono essere avvisate di contattare immediatamente il proprio medico se rimangono incinta o pensano di poter essere incinta durante il trattamento con fenobarbital.

Per la presenza di fenitoina

La fenitoina non deve essere usata nelle donne in età fertile a meno che, dopo un'attenta valutazione delle idonee opzioni di trattamento alternative, il potenziale beneficio non sia ritenuto superiore ai rischi. In caso di assunzione di fenitoina durante la gravidanza, la donna deve essere pienamente informata e comprendere il rischio associato a potenziali danni al feto e, di conseguenza, l'importanza di pianificare con attenzione un'eventuale gravidanza. Nelle donne in età fertile, prima di iniziare il trattamento con Gamibetal Complex, si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un test di gravidanza.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per il mese successivo all'interruzione del trattamento. A causa dell'induzione enzimatica, la fenitoina può annullare l'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali, pertanto, alle donne in età fertile deve essere indicato di usare altri metodi contraccettivi efficaci (vedere paragrafo 4.5). È necessario utilizzare almeno un efficace metodo contraccettivo (come un dispositivo intrauterino) o due forme contraccettive complementari, compreso un metodo di barriera. Quando si sceglie il metodo contraccettivo, le circostanze individuali devono essere valutate caso per caso, coinvolgendo la paziente nella decisione.

Gravidanza

Per la presenza di fenobarbital

Rischio correlato ai medicinali antiepilettici in generale

A tutte le donne in età fertile che assumono un trattamento antiepilettico, e in particolare alle donne che pianificano una gravidanza e alle donne in gravidanza, deve essere fornita una consulenza medica specialistica in merito ai potenziali rischi per il feto causati sia da crisi epilettiche che da trattamento antiepilettico. Deve essere evitata l'interruzione improvvisa della terapia con farmaci antiepilettici (AED) in quanto ciò può portare a convulsioni che potrebbero avere gravi conseguenze per la donna e per il nascituro.

La monoterapia è preferita per il trattamento dell'epilessia in gravidanza quando possibile perché la terapia con più farmaci antiepilettici potrebbe essere associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli antiepilettici associati.

Rischi legati al fenobarbital

Il fenobarbital attraversa la placenta. Studi su animali (dati di letteratura) hanno mostrato tossicità riproduttiva nei roditori (vedere paragrafo 5.3).

I dati di meta-analisi e studi osservazionali hanno mostrato un rischio di malformazioni maggiori da 2 a 3 volte superiore al rischio di base nella popolazione generale (che è del 2-3%). Il rischio è dose-dipendente; tuttavia, nessuna dose è risultata priva di rischi. La monoterapia con fenobarbitale è associata ad un aumentato rischio di malformazioni congenite maggiori, inclusi labioschisi, palatoschisi e malformazioni cardiovascolari. Sono state segnalate anche altre malformazioni che coinvolgono vari sistemi corporei, inclusi casi di ipospadia, caratteristiche dismorfiche facciali, effetti del tubo neurale, dismorfismo cranio-facciale (microcefalia) e anomalie delle dita.

I dati di uno studio del registro suggeriscono un aumento del rischio di bambini nati piccoli per età gestazionale o con lunghezza corporea ridotta, rispetto alla monoterapia con lamotrigina.

Disturbi dello sviluppo neurologico sono stati segnalati tra i bambini esposti a fenobarbital durante la gravidanza. Gli studi relativi al rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini esposti a fenobarbital durante la gravidanza sono contraddittori e non si può escludere un rischio. Effetti avversi sullo sviluppo neurologico sono stati riportati anche negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.3).

Il fenobarbital non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non si ritenga che il potenziale beneficio superi i rischi rispetto ad altre opzioni di trattamento idonee.

Se, dopo la rivalutazione del trattamento con fenobarbital, nessun'altra opzione di trattamento è adatta, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di fenobarbital. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i rischi legati all'uso del fenobarbital durante la gravidanza.

Quando viene utilizzato nel terzo trimestre di gravidanza, possono verificarsi sintomi di astinenza nel neonato, inclusi sedazione, ipotonia e disturbo della suzione.

Le pazienti che assumono fenobarbital devono essere adeguatamente integrate con acido folico prima del concepimento e durante la gravidanza.

Per la presenza di fenitoina

La fenitoina attraversa la placenta.

L'esposizione prenatale alla fenitoina può aumentare i rischi di malformazioni congenite e altri esiti avversi dello sviluppo. Durante la gravidanza, l'esposizione alla fenitoina è associata a una frequenza di malformazioni maggiori, da 2 a 3 volte superiore a quella della popolazione generale, che ha una frequenza del 2-3%. Malformazioni quali schisi oro-facciali, difetti cardiaci, difetti cranio-facciali, ipoplasia delle unghie e delle dita e anomalie della crescita (inclusa microcefalia e deficit di crescita prenatale), sono state osservate sia singolarmente che come parte della sindrome fetale da idantoina, nei bambini nati da donne affette da epilessia e che erano in trattamento con fenitoina durante la gravidanza. Sono state osservate patologie dello sviluppo neurologico nei bambini nati da donne affette da epilessia e che, durante la gravidanza, erano in trattamento con fenitoina in monoterapia o in combinazione con altri farmaci antiepilettici (AEDs). Gli studi relativi al rischio di patologie

dello sviluppo neurologico nei bambini esposti, durante la gravidanza, alla fenitoina sono contraddittori e non è possibile escluderne il rischio.

La fenitoina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che, dopo un'attenta valutazione delle idonee opzioni di trattamento alternative, il beneficio non sia ritenuto superiore ai rischi. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i rischi associati all'assunzione di fenitoina durante la gravidanza.

Qualora, sulla base di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, nessuna opzione di trattamento alternativa dovesse risultare idonea e si proseguisse il trattamento con fenitoina, dovrà essere utilizzato il dosaggio di fenitoina efficace più basso possibile. Se una donna sta pianificando una gravidanza, è necessario intraprendere ogni azione possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento e prima di interrompere la contraccezione. Se una donna dovesse risultare in stato di gravidanza durante l'assunzione di fenitoina, dovrà essere indirizzata a uno specialista per rivalutare il trattamento con fenitoina e considerare opzioni di trattamento alternative.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Contenendo fenobarbital, la specialità può produrre sonnolenza e disturbi di deambulazione.

Di quanto sopra devono essere avvertiti tutti coloro che possono condurre veicoli o fare operazioni richiedenti integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni secondarie da fenitoina e fenobarbital, ai dosaggi consigliati, sono relativamente rare:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: sono stati riportati casi rari di eritema multiforme.

Gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono state segnalate (vedere paragrafo 4.4).

Frequenza: molto rara.

Patologie epatobiliari: sono stati riportati casi rari di epatite ed epatite tossica.

Patologie del sistema emolinfopoietico: rari casi di leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e porpora. Aplasia specifica della serie rossa con frequenza non nota.

Patologie del sistema nervoso: in alcuni soggetti possono manifestarsi raramente: eccitazione, agitazione e delirio. Nei pazienti pediatrici possono verificarsi manifestazioni di iperattività.

Alcuni effetti collaterali (come vertigini, nistagmo, atassia, disturbi della parola, confusione mentale, contrazioni muscolari e cefalea) regrediscono spontaneamente riducendo la dose.

Altri fenomeni gastrointestinali come nausea, vomito, bruciori di stomaco, stitichezza, possono essere evitati, somministrando il medicinale a stomaco pieno. Raramente possono manifestarsi eruzioni cutanee

morbilliformi e scarlattiniformi e, ancora più di rado, di tipo bolloso, esfoliativo o purpureo.

Data la possibilità di manifestazioni ematologiche (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia) si consigliano opportuni esami del sangue. L'occasionale comparsa di macrocitosi o anemia megaloblastica può essere prevenuta con somministrazione di acido folico.

In soggetti particolari, trattamenti prolungati con fenitoina possono determinare tumefazione gengivale: questo fenomeno può essere evitato o ridotto al minimo con un'accurata e ripetuta pulizia della bocca e dei denti, associata a delicati massaggi e ad alimentazione equilibrata con sufficiente apporto calorico e vitaminico.

I fenomeni secondari da barbiturici sono di solito di lieve entità e consistono in leggera sonnolenza, vertigine e, raramente, in eruzioni cutanee. A dosi elevate i barbiturici possono produrre sonnolenza e disturbi di deambulazione.

Sono stati riportati casi di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con Gamibetal Complex. Il meccanismo mediante il quale Gamibetal Complex influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.

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 benefico/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

In caso di sovradosaggio del medicinale possono presentarsi i sintomi dell'intossicazione da barbiturici, quali: depressione respiratoria, depressione dei riflessi superficiali e profondi, leggera miopia, ridotta diuresi, ipotermia ed offuscamento della coscienza fino al coma.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antiepilettici; derivati degli acidi grassi, codice ATC: N03AG

Il medicinale Gamibetal Complex è costituito da un'associazione di sostanze ad attività antiepilettica-anticonvulsivante il cui uso è ormai consolidato nella terapia dell'epilessia centroencefalica (grande e piccolo male, epilessia jacksoniana), epilessia temporale, epilessia post traumatica e manifestazioni convulsive dei bambini.

I principi attivi della specialità Gamibetal Complex sono: buxamina (Acido gamma-ammino-beta-idrossibutirrico), fenitoina sodica e fenobarbital.

Malgrado l'enorme quantità di lavoro condotto su questi medicinali, il loro meccanismo d'azione non è stato ancora completamente chiarito.

Per il fenobarbital vengono invocati meccanismi di tipo facilitante la “Gaba energetic inhibitory neurotransmission” ed un’azione deprimente ma specifica nella trasmissione sia mono che poli-sinaptica oltre ad un effetto stabilizzante di membrana.

Per la fenitoina si suggerisce la possibilità che il medicinale limiti la propagazione degli attacchi riducendo la PTP (post tetanic potentiation).

L’effetto della buxamina deve essere messo in relazione alla sua attività di tipo Gaba-mimetico.

Lo spettro di attività terapeutica di fenobarbital e fenitoina, limitato essenzialmente al grande male ed alle epilessie focali, risulta ampliato dalla presenza di buxamina che è in grado di sopperire al deficit del neurotrasmettitore Gaba (osservato e correlato nella patologia) e quindi permettere la terapia in casi di sintomatologia di incerta classificazione o di manifestazioni comuni a vari tipi di epilessia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nessuna informazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per la presenza di fenobarbital

Studi pubblicati hanno riportato effetti teratogeni (difetti morfologici) nei roditori esposti al fenobarbital. La palatoschisi è riportata in modo coerente in tutti gli studi preclinici, ma sono riportate anche altre malformazioni (ad esempio ernia ombelicale, spina bifida, esencefalia, onfalocoele più costole fuse) in singoli studi o specie.

Inoltre, sebbene i dati degli studi pubblicati non siano coerenti, il fenobarbital somministrato a ratti / topi durante la gestazione o nel primo periodo postnatale è stato associato a effetti avversi sullo sviluppo neurologico, comprese alterazioni nell’attività locomotoria, nella cognizione e nei modelli di apprendimento.

L’attività antiepilettica del Gamibetal Complex è stata evidenziata anche nel topo e nel cane.

In entrambe le specie la buxamina, a dosi per sé scarsamente efficaci, agisce in modo sinergico nei confronti degli altri componenti la specialità nell’innalzare la soglia di eccitabilità.

La tossicità acuta della specialità Gamibetal Complex è estremamente bassa: la DL50 per via orale nel ratto risulta superiore a 3000 mg/Kg. Non è stata rilevata alcuna interazione negativa sulla tossicità acuta fra i componenti l’associazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, gelatina, silice colloidale idrata, magnesio stearato e talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

30 compresse in blister

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Farmaceutico S.I.T. S.r.l., Via Cavour 70, 27035 Mede (PV).

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 020225025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 giugno 1970

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO