

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GARDENALE 50 mg compresse

GARDENALE 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

GARDENALE 50 mg compresse

Una compressa contiene 50 mg di fenobarbitale

GARDENALE 100 mg compresse

Una compressa contiene 100 mg di fenobarbitale

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gardenale è indicato principalmente come sedativo generale, con particolare riguardo all'epilessia e a tutte le condizioni che richiedono una sedazione di lunga durata. Gardenale è particolarmente utile nelle convulsioni tonico-cloniche del grande male e nelle convulsioni corticali focali. Può essere usato nella detossificazione dal barbiturismo cronico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come sedativo da 50 a 100 mg al di. Come anticonvulsivante, negli adulti da 100 a 300 mg al di in 2-3 somministrazioni.

Nei bambini da 20 a 100 mg secondo l'età e il peso.

Modo di somministrazione

Le compresse possono essere disgregate in un po' d'acqua o eventualmente aggiunte ai cibi. Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri barbiturici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 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 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

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 e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Gardenale.

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), 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 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 Gardenale 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 Gardenale, Gardenale 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).

Ridurre la posologia in caso di insufficienza renale, di insufficienza epatica (per il rischio di encefalopatia epatica, istituire un controllo biologico), nel soggetto anziano e in caso di etilismo.

A causa del potenziamento reciproco, si sconsiglia l'assunzione di bevande alcoliche durante il trattamento.

Nel bambino in trattamento a lungo termine con fenobarbitale si deve considerare l'associazione con un trattamento profilattico del rachitismo: vitamina D₂ o 25 OH-vitamina D₃.

Si leggano attentamente anche i paragrafi 4.5, 4.6 e 4.7.

Il fenobarbitale può dare assuefazione. La terapia continuata induce la produzione di enzimi epatici che accelerano il metabolismo di alcuni farmaci, ad esempio degli anticoagulanti, di alcuni antibiotici, degli steroidi surrenalici, ecc.

L'associazione con altri psicofarmaci e antistaminici richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico per evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

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 di fenobarbitale (vedere 4.5).

Una brusca sospensione del trattamento in pazienti epilettici può indurre uno stato di male epilettico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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

– *Estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali)*: diminuzione dell'efficacia contraccettiva. Devono essere presi in considerazione efficaci metodi contraccettivi alternativi ad esempio di tipo meccanico (vedere paragrafo 4.6).

– *Alcool*: potenzia l'effetto sedativo del fenobarbitale. Evitare di assumere bevande alcoliche o medicinali contenenti alcool durante il trattamento.

– *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 due 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.

Associazioni che richiedono particolari precauzioni, monitoraggio clinico e/o aggiustamento del farmaco durante e dopo l'interruzione del fenobarbitale

– *Ciclosporina*: diminuzione dell'attività durante l'associazione. Le concentrazioni plasmatiche devono essere monitorate.

– *Corticoidi (gluco-, mineralo-, per via generale)*: diminuzione di efficacia dei corticoidi. Le conseguenze sono particolarmente importanti in caso di pazienti con malattia di Addison e di trapianto.

Controllo clinico e biologico: adattamento della posologia dei corticoidi durante l'associazione con fenobarbitale e dopo la sua sospensione .

– *Doxiciclina*

– *Saquinavir*: rischio di ridurre l'efficacia dell'inibitore della proteasi.

– *Idrochinidina, chinidina*: diminuzione dell'efficacia antiaritmica.

- Controllo clinico, ECG e della chinidinemia; se necessario, adattare la posologia della chinidina durante il trattamento con l'induttore e dopo la sua sospensione (rischio di sovradosaggio della chinidina).
- *Levotiroxina*: rischio di ipotiroidia clinica nei pazienti ipotiroidei per aumento del catabolismo delle T₃ e T₄. Controllare i livelli sierici di T₃ e T₄ e adattare secondo la necessità la posologia della levotiroxina durante il trattamento con l'induttore e dopo la sua sospensione.
 - *Teofillina (e per estrapolazione, derivati della teofillina)*: diminuzione dell'attività della teofillina.
 - *Acido folico*: in caso di somministrazione di acido folico, riduzione dei livelli plasmatici di fenobarbitale che può portare ad una diminuzione di attività (ritorno alla norma di un metabolismo precedentemente diminuito per carenza folica).
Controllo clinico, eventualmente dei livelli plasmatici e adattamento, se necessario, della posologia del fenobarbitale durante la somministrazione di acido folico e dopo la sua sospensione.
 - *Acido valproico*: aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenobarbitale con segni di sovradosaggio come risultato dell'inibizione del metabolismo epatico, specialmente nei bambini. Inoltre il fenobarbitale diminuisce le concentrazioni plasmatiche di acido valproico e aumenta i livelli dei metaboliti dell'acido valproico e dell'ammonio per stimolazione del metabolismo epatico da parte del fenobarbitale.
Si richiede un controllo clinico e una riduzione delle dosi di fenobarbitale alla comparsa di segni di sedazione. Devono essere monitorate le concentrazioni plasmatiche dei due agenti anticonvulsivanti. Inoltre i pazienti trattati con questi due farmaci devono essere attentamente monitorati per i segnali di iperammoniemia.
 - *Anticoagulanti orali*: diminuzione dell'effetto degli anticoagulanti orali.
Controllo più frequente dei livelli di protrombina e adattamento della posologia degli anticoagulanti orali durante il trattamento con fenobarbitale e negli 8 giorni dopo la sospensione.
 - *Antidepressivi imipraminici*: gli antidepressivi imipraminici favoriscono la comparsa di crisi convulsive generalizzate.
Controllo clinico e aumento eventuale del dosaggio degli antiepilettici.
 - *Digitossina*: diminuzione dell'effetto della digitossina.
Controllo clinico, ECG, ed eventualmente della digitossinemia. Se necessario, adattamento della posologia della digitossina durante l'associazione e dopo sospensione del fenobarbitale; è preferibile usare la digossina, meno metabolizzata dal fegato.
 - *Progabide*: possibile aumento dei tassi plasmatici di fenobarbitale. Verosimile diminuzione dei livelli plasmatici di progabide (non verificati).
Controllo clinico ed eventualmente dei livelli plasmatici di fenobarbitale. Adattamento eventuale delle posologie.
- Associazioni da attuare con cautela
- *Carbamazepina*: diminuzione progressiva dei livelli plasmatici di carbamazepina senza che questo influisca sfavorevolmente sull'attività antiepilettica. Da tenere presente in particolare nell'interpretazione dei livelli plasmatici.
 - *Disopiramide*: diminuzione dell'efficacia antiaritmica.
 - *Altri farmaci depressivi del SNC*: antidepressivi (esclusi gli IMAO A-selettivi), la maggior parte degli antistaminici anti-H₁, benzodiazepine, clonidina e clonidino-simili, ipnotici, derivati della morfina (analgesici e antitosse), neurolettici, tranquillanti diversi dalle benzodiazepine.
Aumento della depressione centrale che può avere conseguenze gravi, soprattutto in caso di guida o di uso di macchine.
 - *Fenitoina*: in caso di associazione con fenobarbitale si possono verificare variazioni imprevedibili: i tassi plasmatici della fenitoina sono più spesso diminuiti (aumento del metabolismo) senza che ciò abbia effetti sfavorevoli sull'attività anticonvulsivante. Alla sospensione del fenobarbitale possono comparire effetti tossici della fenitoina. A volte i livelli plasmatici della fenitoina aumentano (inibizione del metabolismo per competizione).
Da tenere in considerazione nell'interpretazione dei livelli plasmatici.
 - *Alprenololo, metoprololo, propranololo (beta-bloccanti)*: diminuzione dei livelli plasmatici di questi beta-bloccanti con riduzione dei loro effetti clinici (aumento del loro metabolismo epatico). Da tenere presente per quei beta-bloccanti eliminati principalmente per biotrasformazione epatica.
- Altre associazioni da prendere in considerazione
- *Ritonavir, simeprevir, dolutegravir*: possibile riduzione dell'efficacia antiproteasi.
 - *Farmaci anticancro*: l'utilizzo concomitante di fenobarbitale e farmaci anticancro metabolizzati attraverso gli enzimi (citocromo P-450 e UDP glicosiltransferasi) possono comportare un rischio di esposizione più bassa ai farmaci anticancro.
 - *Antiepilettici: lamotrigina*. L'utilizzo concomitante di fenobarbitale e lamotrigina può portare a diminuzione dell'efficacia e a tossicità ematica come leucopenia e trombocitopenia.
 - *Amitriptilina/ossido di amitriptilina*: possibile riduzione dei livelli plasmatici di amitriptilina/ossido di amitriptilina.
 - *Antitrombotici come apixaban, ticagrelor*: possibile riduzione dell'efficacia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Alle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica.

Rischio associato agli attacchi epilettici

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 feto.

Rischio associato al fenobarbitale

Il fenobarbitale attraversa la placenta. Le concentrazioni materne e neonatali sono simili.

Nell'animale: studi in una singola specie (topo) hanno mostrato un effetto teratogeno (labbro leporino).

Malformazioni congenite

Nell'uomo dati disponibili suggeriscono che la politerapia e la monoterapia con fenobarbitale siano associate ad una maggiore incidenza di malformazioni congenite, principalmente labbro leporino, malformazioni cardiovascolari, muscoloscheletriche e difetti a carico del sistema nervoso. Sono stati riportati anche casi di ipospadia, dismorfia facciale, microcefalia, dita e unghie ipoplastiche per i quali i dati attualmente disponibili non consentono di stabilire una relazione causale.

I dati di una metanalisi mostrano un'incidenza di malformazioni congenite nei bambini nati da donne epilettiche esposte al fenobarbitale in monoterapia durante la gravidanza del 4,91% [95%CI 3,22, 6,59]. Si tratta di un rischio più alto di malformazioni gravi rispetto alla popolazione generale, il cui rischio è di circa il 2-3%. Dati disponibili indicano che questo effetto è dose-dipendente.

Disturbi dello sviluppo

Gli studi relativi ai disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini esposti in utero al fenobarbitale sono contraddittori ma non ci consentono di escludere un rischio.

Sia la monoterapia che la politerapia con fenobarbitale sono associate a esiti anomali della gravidanza. Dati disponibili suggeriscono che la politerapia antiepilettica con fenobarbitale associato ad uno o più altri farmaci antiepilettici sia associata ad un rischio più alto (circa 2-3 volte rispettivamente) di esiti anomali della gravidanza rispetto alla monoterapia con fenobarbitale.

In considerazione dei dati soprariportati le donne in età fertile devono essere informate dei rischi e dei benefici relativi all'uso di fenobarbitale durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono usare in maniera continuativa un efficace metodo contraccettivo durante l'intero trattamento con Gardendale e anche nei due mesi successivi alla fine della terapia con Gardendale. A causa dell'effetto di induzione enzimatica del fenobarbitale, il trattamento con Gardendale può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali estroprogestinici e di conseguenza è necessario utilizzare un metodo contraccettivo alternativo ad esempio di tipo meccanico (vedere paragrafo 4.5). 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 Gardendale sia per la donna che per il feto e se il trattamento con Gardendale può continuare o è necessario sostituirlo con un trattamento alternativo appropriato. Se il trattamento con Gardendale deve proseguire, utilizzare la dose efficace più bassa di Gardendale.

Poiché il fenobarbitale diminuisce i livelli di folato si raccomanda un supplemento di folato prima e durante la gravidanza anche in presenza di una riduzione dell'attività del fenobarbitale indotta dall'acido folico stesso (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.5).

Si deve predisporre un monitoraggio prenatale specifico per rilevare la possibile presenza di malformazioni.

Neonati

In neonati di madri trattate con fenobarbitale può insorgere una sindrome emorragica che può essere prevenuta da un trattamento della madre con vitamina K il mese precedente il parto.

Allattamento

L'uso di fenobarbitale durante l'allattamento è sconsigliato perché il fenobarbitale attraversa la barriera placentare e si ritrova escreto nel latte materno.

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

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 attività 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

Comune: dermatite allergica (in particolare rash maculopapulare morbilliforme o scarlattiniforme)

Raro: eritema multiforme

Molto raro: gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro: reazione ai farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

Non nota: dermatite esfoliativa, eruzione fissa.

Patologie epatobiliari

Non nota: epatite tossica.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: porpora.

Non nota: neutropenia, pancitopenia, anemia aplastica, leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia da carenza di folati. In neonati di madri trattate con fenobarbitale, ipoprotrombinemia sensibile alla terapia con vitamina K.

Patologie del sistema nervoso

Comune: disturbi cognitivi, deficit della memoria,.

Non comune: atassia (soprattutto negli anziani a seguito della somministrazione di dosaggi elevati).

Raro: eccitazione, delirio, disturbi dell'attenzione.

Non nota: sedazione, nistagmo e confusione mentale (soprattutto negli anziani a seguito della somministrazione di dosaggi elevati), amnesia, discinesia.

Nei pazienti pediatrici possono verificarsi manifestazioni di iperattività.

Disturbi psichiatrici

Comune: comportamento anormale come agitazione e aggressività.

Non comune: sbalzi d'umore, disturbi del sonno/insonnia

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: contrattura di Dupuytren.

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

Osteomalacia, in corso di trattamenti cronici, che risponde al trattamento con vitamina D.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Nella prima ora successiva ad un sovradosaggio compaiono: nausea, vomito, cefalea, obnubilamento, confusione mentale, stato comatoso accompagnato da una sindrome neurovegetativa caratteristica (bradipnea irregolare, ostruzione tracheobronchiale, ipotensione arteriosa). Il trattamento dell'intossicazione acuta da barbiturici comporta un'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 farmaco barbiturico, anticonvulsivante, ipnotico-sedativo. La sua attività si esprime sia a livello corticale che sottocorticale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Circa l'80% del fenobarbitale somministrato per via orale viene assorbito nel tratto gastro-enterico; il picco plasmatico viene raggiunto dopo circa 8 ore nell'adulto e dopo circa 4 ore nel bambino. L'emivita plasmatica è di 50-140 ore nell'adulto e 40-70 ore nel bambino; è aumentata nell'anziano e in caso di insufficienza epatica o renale.

Il fenobarbitale si diffonde in tutto l'organismo, soprattutto nel cervello grazie alla sua liposolubilità; attraversa la barriera placentare e viene escreto nel latte materno.

Il legame con le proteine plasmatiche è del 50% circa. Viene metabolizzato nel fegato in un derivato idrossilato inattivo, che viene poi glucuroconjugato o sulfoconjugato, ed è escreto per via renale in forma non modificata (in misura più elevata quanto più le urine sono alcaline).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, magnesio stearato, amido di mais pregelatinizzato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Scatola di 30 compresse da 50 mg in blister

- Scatola di 20 compresse da 100 mg in blister

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B – Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gardenale 50 mg compresse - 30 compresse AIC n. 004556027

Gardenale 100 mg compresse - 20 compresse AIC n. 004556015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02.03.1951

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: