

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

BIALMINAL, 100 mg, comprimidos  
BIALMINAL FORTE, 200 mg, comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### BIALMINAL

Cada comprimido contém 100 mg de fenobarbital.

Excipientes:

Lactose, 1,25 mg

#### BIALMINAL FORTE

Cada comprimido contém 200 mg de fenobarbital.

Excipientes:

Lactose, 292 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

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

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

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.3 Contra-indicações

Os barbitúricos estão contra-indicados nos doentes com história de porfíria intermitente aguda ou porfíria variegata. O uso de fenobarbital está contra-indicado na insuficiência

---

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

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

O fenobarbital deve ser descontinuado lentamente para evitar o aparecimento de convulsões, estado de mal epiléptico ou sintomas de descontinuação. Se o fenobarbital for substituído por outro antiepiléptico, a dose deve ser mantida inicialmente e depois reduzida lentamente e em simultâneo, a dose do novo medicamento é gradualmente aumentada.

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

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

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

Produtos à base de plantas contendo *Hypericum perforatum* L. (hipericão) não devem ser utilizados concomitantemente com BIALMINAL ou BIALMINAL FORTE, devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas de BIALMINAL ou de BIALMINAL FORTE, e conseqüente diminuição dos seus efeitos terapêuticos (ver secção 4.5 "Interacções medicamentosas e outras formas de interacção")

BIALMINAL e BIALMINAL FORTE contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepilépticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepilépticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para o fenobarbital.

Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

Não está estabelecido que o uso de fenobarbital durante a gravidez e o aleitamento seja seguro. Os barbitúricos podem lesar o feto quando administrados a mulheres grávidas. Foi descrita a ocorrência de hipoprotrombinemia com hemorragia em recém-nascidos de mães que receberam fenobarbital durante a gravidez. Recomenda-se a administração de vitamina K às mães medicadas com anticonvulsivantes durante a fase final da gravidez e parto, bem como a sua administração por rotina às crianças. Os recém-nascidos cujas mães receberam barbitúricos ao longo do último trimestre da gravidez podem apresentar sintomas de privação cerca de 1 a 14 dias pós-parto. O síndrome de privação pode manifestar-se por convulsões ou hiperirritabilidade. Os recém-nascidos cujas mães receberam barbitúricos durante o parto devem ser cuidadosamente observados para detecção de sinais de depressão respiratória. Todas as mulheres em idade fértil (com possibilidade de engravidar) deverão receber aconselhamento médico especializado antes de iniciarem o tratamento, devido ao aumento do risco de malformações congénitas.

O tratamento com medicamentos anti-epilépticos deverá ser reavaliado sempre que a mulher pretenda engravidar.

O risco de malformações congénitas é 2 a 3 vezes maior nos descendentes de grávidas medicadas com anti-epilépticos. As malformações mais frequentes são dos lábios e cavidade oral, aparelho cardiovascular e tubo neural. A exposição de fenobarbital a grávidas epiléticas, foi ainda associada a descendentes com menor perímetro cefálico, assim como atraso nos seus desenvolvimentos cognitivos. Dentro das malformações congénitas associadas à toma de fenobarbital, em monoterapia, ou terapia combinada, deverá ainda ser incluído: deformações digitais minor (hipoplasia das falanges, unhas rudimentares e ausência de unhas), malformações da face e displasia de desenvolvimento da anca.

O tratamento com vários medicamentos anti-epilépticos (politerapia) poderá estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente ao tratamento com um único medicamento (monoterapia). Sempre que possível deverá ser utilizado um regime de medicamento único (monoterapia).

O tratamento com anti-epilépticos não deverá ser interrompido subitamente uma vez que pode aumentar o risco de crises epiléticas com consequências graves para a mãe e/ou para o feto.

A acumulação de fenobarbital no leite materno é variável, mas pode ser significativa. Por isso, as crianças devem ser monitorizadas quanto à ocorrência de sedação excessiva. Porque os barbitúricos são distribuídos no leite das mulheres a amamentar, o aleitamento deve ser suspenso se as crianças apresentarem sinais de toxicidade. Podem ocorrer sintomas de abstinência na criança, com a interrupção súbita da amamentação.

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

---

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

O fenobarbital pode provocar náuseas, vômitos e obstipação.

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

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

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

O fenobarbital pode provocar reacções cutâneas que são habitualmente rashes ligeiros, maculopapulares, morbiliformes ou escarlatiniformes, que desaparecem rapidamente após a suspensão do fármaco. Muito raramente ocorreram dermatite exfoliativa, eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson.

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

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

#### 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem de barbitúricos provoca depressão do Sistema Nervoso Central (SNC), variando do sono ao coma profundo. A respiração é afectada precocemente; a ventilação pode ser tanto lenta como algo rápida e profunda. Eventualmente há diminuição da pressão sanguínea tanto pelo efeito do fármaco como pela hipóxia a nível do centro vasomotor medular; a depressão da contractilidade cardíaca e dos gânglios simpáticos pode também

---

contribuir para esse efeito. As complicações pulmonares e a insuficiência renal são causas de morte prováveis nas intoxicações graves por barbitúricos.

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

A lavagem gástrica deve ser considerada se decorreram menos de 4 horas sobre a ingestão. A administração de carvão activado e de catárticos pode diminuir a semi-vida do fenobarbital.

A diurese forçada e a alcalinização da urina (por exemplo, pela administração de bicarbonato de sódio) acelerarão a excreção do fenobarbital. Na intoxicação aguda grave por barbitúricos o colapso circulatório é frequentemente uma grande ameaça. A hipovolemia deve ser corrigida e a pressão arterial suportada. A hemodiálise, diálise peritoneal ou a hemoperfusão só raramente são necessárias. O uso de estimulantes do SNC aumenta a taxa de mortalidade.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

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

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

---

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

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

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

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### BIALMINAL

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

#### BIALMINAL FORTE

Amido de milho  
Lactose monohidratada  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Talco

### 6.2 Incompatibilidades

---



APROVADO EM 10-11-2008 INFARMED
---------------------------------------

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

### 6.3 Prazo de validade

5 anos.

### 6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

### 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

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

Bialminal

Embalagens de 20 ou 60 comprimidos.

Bialminal Forte

Embalagens de 60 comprimidos

### 6.6. Precauções especiais eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL - Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

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

Bialminal, 100 mg, comprimidos

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

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

Bialminal Forte, 200 mg, comprimidos

N.º de registo: 9901249 - 60 comprimidos, 200 mg, blisters de PVC/Alu

---

APROVADO EM 10-11-2008 INFARMED
---------------------------------------

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

Data de revisão: 20 Março 2002

Data da última renovação: 19 Junho 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

---