

GARDENAL®
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimidos
50 mg e 100 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

GARDENAL®

fenobarbital

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 50 mg: embalagem com 20.

Comprimidos 100 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

GARDENAL 50 mg:

Cada comprimido contém 50 mg de fenobarbital.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, povidona K30 e estearato de magnésio.

GARDENAL 100 mg:

Cada comprimido contém 100 mg de fenobarbital.

Excipientes: amido de milho, carbonato de cálcio, estearato de magnésio e dextrina.

1. INDICAÇÕES

O fenobarbital, princípio ativo do GARDENAL, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.

Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de fenobarbital no controle da epilepsia foi confirmada no estudo de Ismael S. envolvendo 117 pacientes com história de epilepsia que foram tratados com fenobarbital como a droga de primeira escolha. Esses pacientes foram acompanhados por um período de 6 meses até 10 anos. A conclusão foi de que o fenobarbital é um fármaco bom para ser usado como primeira linha no tratamento da epilepsia, especialmente em países em desenvolvimento.

K. Nimaga publicou também um estudo com baixas doses de fenobarbital para comprovar sua eficácia no tratamento da epilepsia. O tempo de observação variou de 5 a 13 meses, com média de idade entre homens e mulheres, de 27 a 28 anos. O resultado apresentado se resume em baixas doses de fenobarbital para crianças e adultos como sendo eficazes na prevenção da epilepsia.

Wang W. Z. et al. publicaram estudo comprovando a eficácia de fenobarbital envolvendo 2455 pacientes com epilepsia prévia diagnosticados. Os pacientes, 68%, começaram a receber fenobarbital como monoterapia por 12 meses. A medicação foi bem tolerada com baixos efeitos colaterais, onde somente 1% dos pacientes descontinuou a medicação.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo do GARDENAL é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrointestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças. Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno. É metabolizado no fígado a um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado; é excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas de GARDENAL:

- porfiria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- insuficiência hepática e renal graves;
- uso de saquinavir, ifosfamida (administração profilática de fenobarbital): vide “Interações Medicamentosas”;

Contraindicações relativas de GARDENAL:

- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide “Interações Medicamentosas”;
- uso durante a lactação: vide “Gravidez e amamentação”.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

- GARDENAL não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

- O tratamento prolongado com fenobarbital pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica.

Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epilético, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em várias indicações. Uma meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepiléticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas

Foram reportadas reações cutâneas que implicam em risco de vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) com o uso de GARDENAL. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto as reações cutâneas. O tratamento com GARDENAL deve ser descontinuado caso sintomas e sinais de Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (por exemplo: rash cutâneo progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões na mucosa) estiverem presentes.

Precauções

- O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade, reações cutâneas ou disfunção hepática.

- Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática), em pacientes idosos e em alcoólatras.

- O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desencorajado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool. Os pacientes devem consultar o médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente.

Gravidez e amamentação

Risco associado com convulsões

A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital:

Os estudos em animais de uma espécie única (ratos) demonstraram efeito teratogênico (fenda palatina).

Dados disponíveis sugerem que a monoterapia e politerapia com fenobarbital estão associadas a um aumento da incidência de malformações congênitas, principalmente lábio leporino e fenda palatina e anomalias cardiovasculares. Os dados de uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) mostraram uma incidência de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez em 4,91% [95% IC 3,22; 6,59]. Este é um risco maior de malformações maiores do que para o geral da população, para a qual o risco é de cerca de 2-3%. Os dados disponíveis indicam dose-dependência deste efeito.

Ambas, monoterapia e politerapia com fenobarbital, estão associadas a efeitos incomuns na gravidez. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética, incluindo valproato, está associada com um maior risco de efeitos incomuns na gravidez do que a monoterapia com fenobarbital.

Considerando os dados acima:

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital, devido às alterações das concentrações plasmáticas determinadas pelos fenômenos gravídicos.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item Interações Medicamentosas.

Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de fenobarbital durante a gravidez.

Se uma mulher planeja uma gravidez ou fica grávida, avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios e se o tratamento com GARDENAL deve ser interrompido. Se o tratamento com GARDENAL deve ser continuado, usar GARDENAL na menor dose eficaz.

Como fenobarbital diminui os níveis de folato (vide “Interações Medicamentosas”), a suplementação de folato é recomendada antes e durante a gravidez.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Categoria de risco na Gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepiléticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital. A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K₁ na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K₁ por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.

- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

A administração de fenobarbital à lactante não é recomendada, uma vez que a sedação potencial pode levar o bebê a ter dificuldade de sucção, ocasionando ganho de peso deficiente no período neonatal imediato.

Populações especiais

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de GARDENAL em idosos.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

Atenção diabéticos: GARDENAL 100 mg contém açúcar (6,7 mg de dextrina).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

- Saquinavir: possível redução na eficácia causada pela estimulação do metabolismo hepático mediada por indução enzimática.
- Ifosfamida (fenobarbital utilizado como profilaxia): possível agravamento da neurotoxicidade causada pela estimulação do metabolismo hepático da ifosfamida induzida pelo fenobarbital.

Associações desaconselhadas:

- Álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada. Neste último caso, o médico deve ser consultado antes de iniciar o tratamento. Esta recomendação é válida enquanto durar o tratamento com fenobarbital.
- Estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado, devido ao aumento do metabolismo hepático. Recomenda-se, portanto, a adoção de outros métodos contraceptivos, especialmente métodos mecânicos.
- Ritonavir: possível redução da eficácia antiprotease devido ao aumento do metabolismo hepático.

Associações que Requerem Precauções:

- Ácido valpróico, valpromida: aumento das concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, redução das concentrações plasmáticas de ácido valpróico causada pela estimulação do metabolismo hepático induzida pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico durante os primeiros 15 dias da coadministração e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes anticonvulsivantes devem ser monitoradas.
- Anticoagulantes orais: eficácia reduzida (como resultado do aumento do metabolismo hepático). O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.
- Antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.
- Inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease devido ao aumento do metabolismo hepático.
- Ciclosporina, tacrolimus: por extrapolação da interação com a rifampicina, redução das concentrações plasmáticas dos imunossuppressores e redução da eficácia durante o tratamento concomitante devido ao aumento do metabolismo hepático. A dose dos imunossuppressores pode ser aumentada se as concentrações plasmáticas forem monitoradas. A dose deve ser reduzida após a interrupção do tratamento com GARDENAL (indutor enzimático).
- Corticosteróides (glicocorticóides e mineralocorticóides sistêmicos): redução das concentrações plasmáticas e da eficácia dos corticosteróides devido ao aumento do metabolismo hepático. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratados com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e

testes laboratoriais são necessários: ajustar a dosagem do corticosteróide durante o tratamento com o indutor enzimático (GARDENAL) e após a interrupção do tratamento.

- Digitoxina: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia da digitoxina causada pelo aumento do metabolismo hepático. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da digitoxina deve ser analisada. Se necessário, a dose de digitoxina deve ser ajustada durante a co-administração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital ou deve-se optar pela prescrição da digoxina, uma vez que a extensão do metabolismo hepático deste composto é menor.

- Diidropiridina: redução das concentrações plasmáticas da diidropiridina devido ao aumento do metabolismo hepático. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose de diidropiridina deve ser ajustada durante a co-administração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- Disopiramida, hidroquinidina, quinidina: redução das concentrações plasmáticas da disopiramida e quinidina com redução da eficácia antiarrítmica (aumento do metabolismo hepático). Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da disopiramida e quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de disopiramida e quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- Doxiciclina: redução das concentrações plasmáticas de doxiciclina devido ao aumento do metabolismo hepático. Os parâmetros clínicos devem ser monitorados e, se necessário, a dose de doxiciclina deve ser ajustada.

- Estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos devido ao aumento do metabolismo hepático. Os parâmetros clínicos devem ser monitorados e, se necessário, a dose de estrógenos/progestágenos deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- Felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.

- Folatos: redução das concentrações plasmáticas do fenobarbital devido ao aumento do metabolismo do fenobarbital no qual os folatos são um dos cofatores. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, quando apropriado, as concentrações plasmáticas devem ser analisadas. Se necessário, a dose de fenobarbital deve ser ajustada durante e após a suplementação com ácido fólico.

- Hormônios tireoidianos (descrito para fenitoína, rifampicina e carbamazepina): risco de hipotireoidismo clínico em pacientes com hipotireoidismo devido ao aumento do catabolismo do T3 e do T4. As concentrações plasmáticas de T3 e T4 devem ser monitoradas e, se necessário, a dosagem de hormônio tireoidiano deve ser ajustada durante a co-administração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- Ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade causada pela estimulação do metabolismo hepático da ifosfamida induzida pelo fenobarbital. Se o fenobarbital for administrado antes da quimioterapia (para tratar a epilepsia), é necessário o monitoramento clínico e a dose do agente antineoplásico deve ser ajustada.

- Itraconazol: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do itraconazol. Um monitoramento clínico deve ser realizado, as concentrações plasmáticas de itraconazol devem ser analisadas e, se necessário, a dose deve ser ajustada.

- Metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.

- Montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste causado pelo aumento de seu metabolismo hepático. Deve ser realizado monitoramento clínico e, se necessário, a dose do antiasmático deve ser ajustada.

- Progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.

- Teofilina (base e sais) e aminofilina: redução das concentrações plasmáticas e redução da atividade da teofilina devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, se apropriado, as concentrações plasmáticas da teofilina devem ser determinadas. Se necessário, a dose de teofilina deve ser ajustada durante e após o tratamento com fenobarbital.

- Zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regularmente.

Associações que Devem ser Levadas em Consideração:

- Alprenolol, metoprolol e propranolol (beta-bloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes beta-bloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes beta-bloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.

- Outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiamina, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H₁ sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

- Carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.

- Metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da diidrofolato redutase.

- Derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.

- Fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo).

Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:

- os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.

- em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).

- Procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, rash) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GARDENAL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimido 100mg: comprimido redondo, biconvexo, monossectado, de coloração branca.

Comprimido 50mg: comprimido redondo, biconvexo, liso de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adulto: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada;

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 µmol/L em adultos).

Não há estudos dos efeitos de GARDENAL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

A posologia deve ser reduzida em pacientes portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e em alcoólatras. A suspensão do tratamento não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a suspensão completa.

Pacientes idosos

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de GARDENAL em idosos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤1/1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

- Sonolência no início do dia;
- Dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar;
- Problemas de coordenação e equilíbrio;
- Raramente, vertigem com cefaleia;
- Reações alérgicas cutâneas particularmente rash máculo-papulares escarlatiniiformes ou morbiliformes;
- Possíveis reações cutâneas graves incluindo casos raros de síndrome de Lyell's (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, e síndrome de Stevens-Johnson;
- Efeitos hepáticos: pode ser observado um aumento isolado do gama-glutil transpeptidase relacionado com a natureza do fenobarbital em induzir as enzimas hepáticas. Em geral, este aumento não apresenta significância clínica. Um aumento isolado e moderado nos valores das transaminases e/ou fosfátases alcalinas é observado muito ocasionalmente. Foram observados casos extremamente raros de hepatite;
- Síndrome de hipersensibilidade: foram reportados casos de hipersensibilidade multi-sistêmica, constituindo mais frequentemente de febre, rash, eosinofilia e disfunção hepática. Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por uma destas duas moléculas;
- Artralgia (síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);
- Distúrbios do humor;
- Anemia megaloblástica devido à deficiência de ácido fólico, agranulocitose, neutropenia e leucopenia;
- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por três meses) pode levar à dependência;
- Osteomalácia e raquitismo;
- Contratura de Dupuytren foi muito raramente relatada.
- Densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com GARDENAL.
- Náusea, vômito.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com GARDENAL deve ser interrompido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Náusea, vômito, cefaleia, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico (bradipneia irregular, obstrução traqueobronquial, hipotensão) podem ocorrer até uma hora após a administração de doses elevadas de GARDENAL.

Tratamento

Para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:

- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com oxigenoterapia complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico;
- se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.1300.0306

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB121114

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/10/2013	0877224/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2013	0877224/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
17/03/2014	0192006/14-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/03/2014	0192006/14-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/03/2014	Composição Dizeres Legais	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
30/01/2015		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2015		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

GARDENAL®
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução oral
40 mg/ml

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Gardenal® pediátrico
fenobarbital

APRESENTAÇÃO

Solução oral (gotas) 40 mg/mL: frasco com 20 mL.

USO ORAL. USO PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 40 mg de fenobarbital.

Excipientes: glicerol, álcool etílico 96°GL, corante nova cocchina, sacarina sódica di-hidratada, hidróxido de sódio, propilenoglicol, essência de framboesa e água purificada.

Cada 1 mL de GARDENAL pediátrico equivale a 40 gotas e 1 gota equivale a 1 mg.

1. INDICAÇÕES

O fenobarbital, princípio ativo do GARDENAL pediátrico, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.

Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Gardenal pediátrico pode ser comprovada no estudo de Cavallazzi realizado com 78 pacientes epiléticos, com faixa etária de 02 a 82 anos. Foram separados 49 pacientes que usaram somente fenobarbital e foram acompanhados por 3 anos, apenas sendo realizados ajustes de doses. O autor concluiu que as epilepsias do tipo parcial, hípnicas, generalizadas primárias ou secundárias deveriam sempre ser iniciadas com o fenobarbital, devido a sua boa eficácia terapêutica, seu baixo custo, facilidade posológica e pouca flutuação dos níveis sanguíneos aliado aos pouquíssimos efeitos colaterais.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo do GARDENAL pediátrico é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrointestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças. Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno. É metabolizado no fígado a um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado; é excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contra-indicações absolutas de GARDENAL pediátrico:

- porfíria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- insuficiência hepática e renal graves;
- uso de saquinavir, ifosfamida (administração profilática de fenobarbital): vide “Interações Medicamentosas”.

Contra-indicações relativas de GARDENAL pediátrico:

- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide “Interações Medicamentosas”;
- uso durante a lactação: vide “Gravidez e amamentação”.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

- GARDENAL pediátrico não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou a interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

- O tratamento prolongado com fenobarbital pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epilético, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em várias indicações. Uma meta-análise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepiléticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas

Foram reportadas reações cutâneas que implicam em risco de vida (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) com o uso de GARDENAL pediátrico. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto as reações cutâneas. O tratamento com GARDENAL pediátrico deve ser descontinuado caso sintomas e sinais de Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (por exemplo: rash cutâneo progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões na mucosa) estiverem presentes.

Precauções

O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade, reações cutâneas ou disfunção hepática.

Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática), em pacientes idosos e em alcoólatras.

O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desencorajado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC).

Em crianças recebendo tratamento com fenobarbital a longo prazo, é necessária a associação de tratamento profilático para raquitismo: vitamina D₂ (1200 a 2000 UI/dia) ou 25 OH-vitamina D₃.

Gravidez e amamentação

Risco associado com convulsões

A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital:

Os estudos em animais de uma espécie única (ratos) demonstraram efeito teratogênico (fenda palatina).

Dados disponíveis sugerem que a monoterapia e politerapia com fenobarbital estão associadas a um aumento da incidência de malformações congênitas, principalmente lábio leporino e fenda palatina e anomalias cardiovasculares. Os dados de uma meta-análise (incluindo registros e estudos de coorte) mostraram uma incidência de malformações congênitas em crianças

nascidas de mulheres epiléticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez em 4,91% [95% IC 3,22; 6,59]. Este é um risco maior de malformações maiores do que para o geral da população, para a qual o risco é de cerca de 2-3%. Os dados disponíveis indicam dose-dependência deste efeito.

Ambas, monoterapia e politerapia com fenobarbital, estão associadas a efeitos incomuns na gravidez. Dados disponíveis sugerem que a politerapia antiepilética, incluindo valproato, está associada com um maior risco de efeitos incomuns na gravidez do que a monoterapia com fenobarbital.

Considerando os dados acima:

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital, devido às alterações das concentrações plasmáticas determinadas pelos fenômenos gravídicos.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item Interações Medicamentosas.

Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de fenobarbital durante a gravidez.

Se uma mulher planeja uma gravidez ou fica grávida, avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios e se o tratamento com GARDENAL deve ser interrompido. Se o tratamento com GARDENAL deve ser continuado, usar GARDENAL na menor dose eficaz.

Como fenobarbital diminui os níveis de folato (vide “Interações Medicamentosas”), a suplementação de folato é recomendada antes e durante a gravidez.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Categoria de risco na Gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Recém-Nascidos

Os fármacos antiepiléticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital. A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K₁ na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K₁ por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.

- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

A administração de fenobarbital à lactante não é recomendada, uma vez que a sedação potencial pode levar o bebê a ter dificuldade de sucção, ocasionando ganho de peso deficiente no período neonatal imediato.

Populações especiais

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de GARDENAL pediátrico em idosos.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

- Saquinavir: possível redução na eficácia causada pela estimulação do metabolismo hepático mediada por indução enzimática.
- Ifosfamida (fenobarbital utilizado como profilaxia): possível agravamento da neurotoxicidade causada pela estimulação do metabolismo hepático da ifosfamida induzida pelo fenobarbital.

Associações desaconselhadas:

- Álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada. Neste último caso, o médico deve ser consultado antes de iniciar o tratamento. Esta recomendação é válida enquanto durar o tratamento com fenobarbital.
- Estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado, devido ao aumento do metabolismo hepático. Recomenda-se, portanto, a adoção de outros métodos contraceptivos, especialmente métodos mecânicos.
- Ritonavir: possível redução da eficácia antiprotease devido ao aumento do metabolismo hepático.

Associações que requerem precauções:

- Ácido valpróico, valpromida: aumento das concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, redução das concentrações plasmáticas de ácido valpróico causada pela estimulação do metabolismo hepático induzida pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico durante os primeiros 15 dias da coadministração e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes anticonvulsivantes devem ser monitoradas.
- Anticoagulantes orais: eficácia reduzida (como resultado do aumento do metabolismo hepático). O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.
- Antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.
- Inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease devido ao aumento do metabolismo hepático.
- Ciclosporina, tacrolimus: por extrapolação da interação com a rifampicina, redução das concentrações plasmáticas dos imunossupressores e redução da eficácia durante o tratamento concomitante devido ao aumento do metabolismo hepático. A dose dos imunossupressores pode ser aumentada se as concentrações plasmáticas forem monitoradas. A dose deve ser reduzida após a interrupção do tratamento com GARDENAL pediátrico (indutor enzimático).
- Corticosteróides (glicocorticóides e mineralocorticóides sistêmicos): redução das concentrações plasmáticas e da eficácia dos corticosteróides devido ao aumento do metabolismo hepático. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratados com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e testes laboratoriais são necessários: ajustar a dosagem do corticosteróide durante o tratamento com o indutor enzimático (GARDENAL pediátrico) e após a interrupção do tratamento.
- Digitoxina: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia da digitoxina causada pelo aumento do metabolismo hepático. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da digitoxina deve ser analisada. Se necessário, a dose de digitoxina deve ser ajustada durante a co-administração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital ou deve-se optar pela prescrição da digoxina, uma vez que a extensão do metabolismo hepático deste composto é menor.
- Diidropiridina: redução das concentrações plasmáticas da diidropiridina devido ao aumento do metabolismo hepático. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose de diidropiridina deve ser ajustada durante a co-administração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
- Disopiramida, hidroquinidina, quinidina: redução das concentrações plasmáticas da disopiramida e quinidina com redução da eficácia antiarrítmica (aumento do metabolismo hepático). Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da disopiramida e quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de disopiramida e quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
- Doxiciclina: redução das concentrações plasmáticas de doxiciclina devido ao aumento do metabolismo hepático. Os parâmetros clínicos devem ser monitorados e, se necessário, a dose de doxiciclina deve ser ajustada.

- Estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos devido ao aumento do metabolismo hepático. Os parâmetros clínicos devem ser monitorados e, se necessário, a dose de estrógenos/progestágenos deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
- Felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.
- Folatos: redução das concentrações plasmáticas do fenobarbital devido ao aumento do metabolismo do fenobarbital no qual os folatos são um dos cofatores. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, quando apropriado, as concentrações plasmáticas devem ser analisadas. Se necessário, a dose de fenobarbital deve ser ajustada durante e após a suplementação com ácido fólico.
- Hormônios tireoidianos (descrito para fenitoína, rifampicina e carbamazepina): risco de hipotireoidismo clínico em pacientes com hipotireoidismo devido ao aumento do catabolismo do T3 e do T4. As concentrações plasmáticas de T3 e T4 devem ser monitoradas e, se necessário, a dosagem de hormônio tireoidiano deve ser ajustada durante a co-administração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.
- Ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade causada pela estimulação do metabolismo hepático da ifosfamida induzida pelo fenobarbital. Se o fenobarbital for administrado antes da quimioterapia (para tratar a epilepsia), é necessário o monitoramento clínico e a dose do agente antineoplásico deve ser ajustada.
- Itraconazol: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do itraconazol. Um monitoramento clínico deve ser realizado, as concentrações plasmáticas de itraconazol devem ser analisadas e, se necessário, a dose deve ser ajustada.
- Metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.
- Montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste causado pelo aumento de seu metabolismo hepático. Deve ser realizado monitoramento clínico e, se necessário, a dose do antiasmático deve ser ajustada.
- Progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.
- Teofilina (base e sais) e aminofilina: redução das concentrações plasmáticas e redução da atividade da teofilina devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, se apropriado, as concentrações plasmáticas da teofilina devem ser determinadas. Se necessário, a dose de teofilina deve ser ajustada durante e após o tratamento com fenobarbital.
- Zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regularmente.

Associações que devem ser levadas em consideração:

- Alprenolol, metoprolol e propranolol (beta-bloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes beta-bloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes beta-bloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.
 - Outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiamina, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H₁ sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.
 - Carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.
 - Metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da diidrofolato redutase.
 - Derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.
 - Fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo).
- Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:
- os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.
 - em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).

- Procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, *rash*) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GARDENAL pediátrico deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Líquido límpido, de coloração rósea e odor de framboesa.

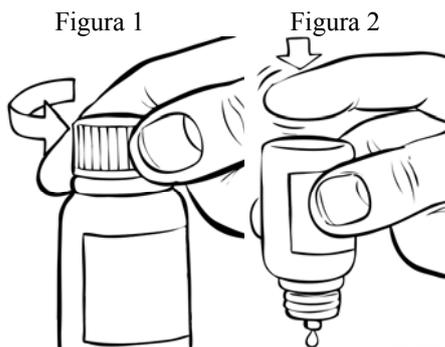
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

1- Coloque o produto na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre (Figura 1);

2 - Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco, para iniciar o gotejamento (Figura 2).



As gotas devem ser diluídas em água.

Adulto: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada;
Crianças: 3 a 4 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 µmol/L em adultos e 85 µmol/L em crianças, ou seja, 15 a 30 mg/L em adultos e 20 mg/L em crianças).

Não há estudos dos efeitos de GARDENAL pediátrico administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

A posologia deve ser reduzida em pacientes portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e em alcoólatras. A suspensão do tratamento não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a suspensão completa.

Pacientes idosos

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de GARDENAL pediátrico em idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

- Sonolência no início do dia;
- Dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar;
- Problemas de coordenação e equilíbrio;
- Raramente, vertigem com cefaleia;
- Reações alérgicas cutâneas particularmente rash máculo-papulares escarlatiniiformes ou morbiliformes;
- Possíveis reações cutâneas graves incluindo casos raros de síndrome de Lyell's (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, e síndrome de Stevens-Johnson;
- Efeitos hepáticos: pode ser observado um aumento isolado do gama-glutil transpeptidase relacionado com a natureza do fenobarbital em induzir as enzimas hepáticas. Em geral, este aumento não apresenta significância clínica. Um aumento isolado e moderado nos valores das transaminases e/ou fosfatases alcalinas é observado muito raramente. Foram observados casos extremamente raros de hepatite;
- Síndrome de hipersensibilidade: foram reportados casos de hipersensibilidade multi-sistêmica, constituindo mais frequentemente de febre, rash, eosinofilia e disfunção hepática. Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por uma destas duas moléculas;
- Artralgia (síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por GARDENAL pediátrico);
- Distúrbios do humor;
- Anemia megaloblástica devido à deficiência de ácido fólico, agranulocitose, neutropenia e leucopenia;
- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por três meses) pode levar à dependência;
- Osteomalácia e raquitismo;
- Contratura de Dupuytren foi muito raramente relatada.
- Densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com GARDENAL pediátrico.
- Náusea, vômito.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com GARDENAL pediátrico deve ser interrompido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: náusea, vômito, cefaleia, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico (bradipneia irregular, obstrução traqueobronquial, hipotensão) podem ocorrer após a administração de doses elevadas de GARDENAL pediátrico.

Para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:

- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com oxigenoterapia complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico;
- se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.1300.0306

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP n° 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

sac.brasil@sanofi.com



IB121114

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/10/2013	0877224/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2013	0877224/13-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML
17/03/2014	0192006/14-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/03/2014	0192006/14-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/03/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML
30/01/2015		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2015		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	40 MG/ML SOL OR PED CT FR VD AMB GOT X 20 ML

							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? / 9. REAÇÕES ADVERSAS		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--