

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Extraveral 80 mg/20 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține extract uscat de valeriană (minim 0,42% acizi sesquiterpenici exprimați în acid valerenic) 80 mg și fenobarbital 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 81,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate de formă rotundă, aspect uniform, margini intacte, miros de valeriană, gust amar caracteristic, culoare brună, ușor pigmentată.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Extraveral este indicat numai la adulți, pentru tratamentul de scurtă durată al:

- tulburărilor ușoare de somn, datorită conținutului de extract uscat de valeriană,
- tulburărilor minore de anxietate,
- hiperexcitabilității nervoase.

Fenobarbitalul nu este indicat în tratamentul insomniei.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### Adulți

În stări de nervozitate și anxietate: doza recomandată este de un comprimat de 3 ori pe zi, înainte de masă.

În tulburări ușoare de somn: doza recomandată este de 1-2 comprimate seara, înainte de culcare.

##### Mod de administrare

Medicamentul se administrează pe cale orală.

Tratamentul nu trebuie să depășească 2 săptămâni, din cauza posibilității de scădere a eficacității medicamentului după această perioadă.

### 4.3 Contraindicații

#### Contraindicații absolute

Hipersensibilitate la extract uscat de valeriană, fenobarbital, alte barbiturice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență respiratorie severă.

Porfirie.

Copii.

Insuficiență hepatică gravă.

Insuficiență renală gravă.

Sarcină și alăptare.

Tratament concomitent cu saquinavir, ifosfamidă (vezi pct. 4.5).

#### Contraindicații relative

Alcool etilic.

Estroprogestative și progestative utilizate ca metode de contracepție (vezi pct. 4.5).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La vârstnici, la pacienții cu alcoolism cronic și la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții cu insuficiență hepatică (este necesară monitorizarea prin intermediul testelor de laborator, din cauza riscului de encefalopatie hepatică) trebuie ținut cont de toxicitatea fenobarbitalului și dozele trebuie reduse. Consumul de băuturi alcoolice este interzis în timpul tratamentului (din cauza potențării reciproce a efectelor neurologice centrale).

Extraveral nu este indicat în tratamentul epilepsiei.

Administrarea prelungită a fenobarbitalului poate duce la dependență. În cazul întreruperii tratamentului, doza trebuie scăzută treptat.

Administrarea medicamentului trebuie întreruptă în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate, a unor manifestări cutanate sau a insuficienței hepatice.

#### *Reacții adverse cutanate severe*

La utilizarea Extraveral s-au raportat reacții adverse cutanate care pun în pericol viața, de tip sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET).

Pacienții trebuie avertizați asupra semnelor și simptomelor și atent monitorizați pentru apariția reacțiilor cutanate. Cel mai mare risc de apariție a SSJ sau NET se înregistrează în primele săptămâni de tratament.

Dacă apar simptome sau semne de SSJ sau NET (de exemplu erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor), tratamentul cu Extraveral trebuie întrerupt.

Cele mai bune rezultate în tratamentul SSJ și NET sunt date de diagnosticul precoce și întreruperea imediată a oricărui medicament suspectat. Întreruperea precoce a administrării este asociată cu un prognostic mai bun.

În cazul în care pacientul a dezvoltat SSJ sau NET la utilizarea de Extraveral, medicamentul nu trebuie să mai fie administrat niciodată aceluși pacient.

#### *Ideație și comportament suicidar*

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (cum este fenobarbitalul conținut în acest medicament) pentru câteva indicații, s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate, placebo-controlate, efectuate cu medicamente antiepileptice, s-a evidențiat, de asemenea, un risc ușor crescut de apariție a ideei de suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui efect nu este cunoscut, iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca valeriana să prezinte un risc crescut de apariție a ideei de suicidare și comportamentului suicidar.

Prin urmare, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și persoanelor care îi îngrijesc) trebuie să li se recomande să se adreseze imediat unui medic în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară sau comportament suicidar.

#### *Copii și adolescenți*

Utilizarea Extraveral nu este recomandată la copii cu vârsta sub 12 ani, din cauza conținutului de valeriană.

#### *Excipient*

Extraveral conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### *Asocieri contraindicate:*

- **Fosfamide** (cum este **ifosfamida**): posibilă agravare a neurotoxicității, prin creșterea metabolizării hepatice a ifosfamidei de către fenobarbital.  
Dacă fenobarbitalul a fost administrat înainte de chimioterapie, este necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozelor de chimioterapie.
- **Saquinavir**: este posibilă reducerea eficacității, provocată de stimularea enzimatică inductor-mediată a metabolizării hepatice.

#### *Asocieri nerecomandate:*

- **Alcoolul etilic** crește efectul sedativ al fenobarbitalului. Modificarea stării de vigilență poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor. Trebuie evitate băuturile alcoolice și medicamentele care conțin alcool etilic.
- **Estroprogestative și progestative** (folosite în scop anticoncepțional): diminuează eficacitatea contraceptivelor prin creșterea metabolizării hepatice. Se recomandă folosirea unei alte metode contraceptive, în special de tip mecanic.
- **Ritonavir**: posibila diminuare a eficacității inhibitorilor de proteaze, din cauza creșterii metabolizării hepatice.

#### *Asocieri care necesită precauții:*

- **Acidul valproic**: crește concentrațiile plasmatice ale fenobarbitalului cu apariția semnelor de supradozaj, ca urmare a inhibării metabolizării hepatice a fenobarbitalului, mai ales la copii. În plus, fenobarbitalul scade concentrațiile plasmatice ale acidului valproic și crește concentrațiile metabolizării acidului valproic și ale amoniului, ca urmare a stimulării metabolizării hepatice de către fenobarbital.  
Este necesară monitorizarea clinică a pacientului în timpul primelor 15 zile de tratament asociat, iar dozele de fenobarbital trebuie scăzute imediat ce apar semne clinice de sedare. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale celor două medicamente. În consecință, pacienții tratați cu aceste două medicamente trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de hiperamoniemie.
- **Anticoagulante orale**: reduce efectul anticoagulantelor orale (prin creșterea catabolizării hepatice). Se recomandă controlul mai frecvent al timpului de protrombină și al valorilor INR. Dozele anticoagulantelor orale trebuie ajustate în timpul tratamentului cu fenobarbital și încă 8 zile după oprirea administrării sale.
- **Antidepresive imipraminice**: pot diminua eficacitatea Extraveral. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente.
- **Ciclosporină, tacrolimus**: prin extrapolarea datelor pentru rifampicină, în timpul tratamentului concomitent scade concentrația plasmatică a medicamentelor imunosupresoare, din cauza creșterii metabolizării hepatice a acestora. Doza de medicament imunosupresor poate fi crescută, dacă se monitorizează concentrațiile plasmatice. Doza trebuie redusă după întreruperea tratamentului cu inductorul enzimatic.

- **Corticosteroizi** (glucocorticoizi și mineralocorticoizi administrați sistemic): scad concentrația plasmatică și eficacitatea corticosteroizilor, din cauza creșterii metabolizării hepatice. Acest fapt are consecințe importante mai ales la pacienții cu boala Addison tratați cu hidrocortizon și la cei care au efectuat transplant. Se recomandă urmărirea clinică și biologică și ajustarea dozelor de corticosteroid în timpul și după întreruperea tratamentului cu inductorul enzimatic.
- **Digitoxină:** scăderea concentrațiilor plasmatice și a eficacității digitoxinei cauzate prin metabolizare hepatică crescută. Trebuie efectuate monitorizarea clinică și ECG și, după caz, determinarea concentrațiilor serice ale digitoxinei. Dacă este necesar, se ajustează doza de digitoxină în cazul administrării concomitente și după întreruperea tratamentului cu fenobarbital sau, mai degrabă, se prescrie digoxină, deoarece acest medicament este metabolizat într-o mai mică proporție în ficat.
- **Digoxină:** scad concentrația plasmatică și eficacitatea digoxinei (prin creșterea metabolizării hepatice). Se recomandă urmărirea clinică, ECG și, eventual, urmărirea digoxinemiei.
- **Medicamente blocante ale canalelor de calciu (diltiazem, verapamil, dihidropiridine):** scade concentrația plasmatică a acestor medicamente prin creșterea metabolizării hepatice. Trebuie efectuate supraveghere clinică și, dacă este necesar, ajustarea dozelor de medicamente blocante ale canalelor de calciu în timpul administrării concomitente și după întreruperea administrării fenobarbitalului.
- **Disopiramidă:** scad concentrația plasmatică și eficacitatea antiaritmică (prin creșterea metabolizării hepatice). Trebuie efectuate supraveghere clinică, ECG și, dacă se consideră adecvat, controlul concentrației plasmatice a disopiramidei. Dacă este necesar, se ajustează dozele de disopiramidă în timpul administrării concomitente și după întreruperea administrării fenobarbitalului.
- **Doxiciclină:** scade concentrația plasmatică a doxiciclinei prin creșterea metabolizării hepatice. Se recomandă supraveghere clinică și, dacă este necesar, ajustarea dozelor de doxiciclină.
- **Estrogeni și progestative** (care nu se utilizează ca metode contraceptive): scade eficacitatea estrogenilor și progestativelor prin creșterea metabolizării hepatice. Se recomandă supraveghere clinică și, dacă este necesar, ajustarea dozelor de estrogeni și progestative în timpul administrării concomitente și după întreruperea administrării fenobarbitalului.
- **Folați:** scad concentrația plasmatică a fenobarbitalului, din cauza creșterii metabolizării fenobarbitalului, la care folații sunt unul dintre co-factori. Trebuie efectuată supraveghere clinică și, când se consideră adecvat, controlul concentrației plasmatice. Doza de fenobarbital trebuie ajustată în timpul și după întreruperea administrării acidului folic, dacă este necesar.
- **Felbamat:** scăderea concentrațiilor plasmatice și a eficacității felbamatumului și creșterea concentrației plasmatice de fenobarbital, cu risc de supradozaj. Trebuie efectuată supraveghere clinică și monitorizarea concentrației plasmatice de fenobarbital. Atunci când este necesar, doza de fenobarbital trebuie ajustată.
- **Hormoni tiroidieni:** risc de hipotiroidie clinică la pacienții cu hipotiroidie, din cauza creșterii catabolizării T3 și T4. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de T3 și T4, iar doza hormonilor tiroidieni ajustată în timpul și după întreruperea administrării fenobarbitalului, dacă este necesar.
- **Hidrochinidină, chinidină:** scad concentrația plasmatică și eficacitatea antiaritmică a chinidinelor, din cauza creșterii metabolizării hepatice. Trebuie efectuate supraveghere clinică și ECG și controlul concentrațiilor plasmatice de chinidine. Doza de chinidine trebuie ajustată în timpul și după tratamentul cu fenobarbital, dacă este necesar.
- **Inhibitori de proteaze:** administrarea concomitentă cu amprenavir, indinavir, nelfinavir poate reduce eficacitatea inhibitorilor de proteaze, din cauza metabolizării hepatice crescute.
- **Itraconazol:** scad concentrația plasmatică și eficacitatea itraconazolului. Trebuie efectuată supraveghere clinică, determinată concentrația plasmatică a itraconazolului și ajustate dozele, dacă este necesar.
- **Metadonă:** risc major de deprimare respiratorie, care poate fi letală, în caz de supradozaj. În plus, scade concentrația plasmatică a metadonei, cu posibila apariție a sindromului de sevraj, din cauza creșterii metabolizării hepatice. Trebuie efectuată supraveghere clinică în mod regulat, iar doza de metadonă ajustată.
- **Montelukast:** posibilă scădere a eficacității montelukastului, provocată de metabolizarea hepatică crescută a montelukastului. Trebuie efectuată supraveghere clinică, iar doza de antiastmatic trebuie ajustată, dacă este necesar.

- **Progabid:** posibilă creștere a concentrației plasmatice a fenobarbitalului. Scădere probabilă a concentrației plasmatice a progabidului (nu a fost documentată). Trebuie efectuată supraveghere clinică și controlul concentrației plasmatice a fenobarbitalului, dacă este necesar. Dozele trebuie ajustate, când se consideră adecvat.
- **Teofilină** (baze și săruri) și **aminofilină:** scad concentrația plasmatică și activitatea teofilinei, din cauza creșterii metabolizării hepatice. Trebuie efectuată supraveghere clinică și, dacă este necesar, determinată concentrația plasmatică a teofilinei. Dozele de teofilină trebuie ajustate în timpul și după tratamentul cu fenobarbital, dacă este necesar.
- **Zidovudină** (prin extrapolarea datelor pentru rifampicină): scade eficacitatea zidovudinei, din cauza creșterii metabolizării hepatice. Trebuie efectuată supraveghere clinică regulată.

*Asocieri de care trebuie ținut cont:*

- **Alprenolol, metoprolol, propranolol** (beta-blocante): scade concentrația plasmatică a acestor beta-blocante, cu reducerea eficacității clinice (prin creșterea metabolizării hepatice). Trebuie ținut cont că aceste beta-blocante se elimină, mai ales, prin biotransformare hepatică.
- **Alte deprimante ale SNC:** derivați morfînici (analgezice, antitusive și terapie de substituție), benzodiazepine, anxiolitice altele decât benzodiazepinele (carbamați, captodiamă, etifoxină), hipnotice, antidepressive sedative, neuroleptice, antihistaminice H1 sedative, antihipertensive centrale, baclofen, talidomidă: această asociere crește deprimarea centrală. Alterarea vigilenței poate constitui un pericol în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.
- În plus, **derivați morfînici** (analgezice, antitusive și tratamente de substituție) și **benzodiazepinele:** risc major de deprimare respiratorie, care poate fi letală în caz de supradozaj.
- **Carbamazepină:** scăderea progresivă a concentrației plasmatice a carbamazepinei și a metabolitului său activ, fără modificare aparentă a eficacității anticomițiale. Trebuie ținut cont de acest lucru, mai ales pentru interpretarea concentrației plasmatice.
- **Metotrexat:** crește toxicitatea hematologică prin inhibiția aditivă a dihidrofolat-reductazei.
- **Fenitoină:** la pacienții tratați deja cu fenobarbital, asocierea cu fenitoină crește concentrațiile plasmatice de fenobarbital și poate determina simptome de toxicitate (inhibare competitivă a metabolizării). Pot apărea modificări inpredictibile la pacienții tratați deja cu fenobarbital, în momentul asocierii fenitoinei:
  - o cel mai frecvent, scad concentrațiile plasmatice de fenitoină (metabolizare crescută), fără ca această scădere să influențeze negativ activitatea anticonvulsivantă. După întreruperea fenobarbitalului, pot apărea efecte toxice ale fenitoinei.
  - o în unele cazuri, concentrația fenitoinei poate crește (inhibare competitivă a metabolizării).
- **Procarbazină:** creșterea incidenței reacțiilor de hipersensibilitate (cu hipereozinofilie, erupții cutanate), provocate de creșterea metabolizării procarbazinei.
- Medicamente pe bază de sunătoare (*Hypericum perforatum*): risc de diminuare a concentrației plasmatice și eficacității fenobarbitalului.

*Alte interacțiuni medicamentoase:* lopinavir, sirolimus, stiripentol, tiagabină.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### *Riscuri legate de fenobarbital*

#### Sarcina

- Studiile efectuate la animale, la o singură specie (șoarece), au demonstrat un efect teratogen (palatoschizis).
- Datele disponibile sugerează că monoterapia și politerapia cu fenobarbital se asociază cu o creștere a incidenței malformațiilor congenitale, în special a cheilopalatoschizis și a anomaliilor cardiovasculare. Datele obținute dintr-o meta-analiză (inclusiv din registre și studii de cohortă) au evidențiat o incidență de 4,91% (ÎI95% între 3,22 și 6,59) a malformațiilor congenitale la copiii născuți de femeile cu epilepsie, expuse la fenobarbital administrat în monoterapie în timpul sarcinii. Acesta este un risc de malformații majore mai mare decât cel observat la populația generală, la care riscul este de aproximativ 2-3%. Datele disponibile indică faptul că acest efect este dependent de doză.

Administrarea fenobarbitalului atât în monoterapie, cât și împreună cu alte medicamente, este asociată cu rezultate anormale cu privire la evoluția sarcinii. Datele disponibile sugerează că asocierea cu alte medicamente indicate în epilepsie, care includ valproat, este asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale, comparativ cu monoterapia cu fenobarbital.

Fenobarbitalul scade valorile acidului folic (vezi pct. 4.5).

*Având în vedere datele de mai sus:*

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la riscurile utilizării Extraveral în timpul sarcinii.

În cazul în care o femeie intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, tratamentul cu Extraveral trebuie întrerupt.

#### Nou-născuți

La nou-născuți ale căror mame au urmat un tratament cu fenobarbital s-a putut constata:

- în unele cazuri, hemoragie în primele 24 ore de viață. Pare a fi eficientă prevenirea prin tratarea mamei cu vitamina K<sub>1</sub> administrată oral (10 – 20 mg pe zi) în ultima lună de sarcină și administrarea de suplimente adecvate nou-născutului la naștere (1 până la 10 mg prin injectare intravenoasă).
- în cazuri rare, sindrom de sevraj moderat (mișcări anormale, supt insuficient), deprimare respiratorie și perturbarea metabolismului fosfocalcic și a mineralizării osoase.

#### Alăptarea

Prescrierea acestui medicament în timpul alăptării nu este recomandată, deoarece fenobarbitalul trece în laptele matern și poate determina sedare, care duce la tulburări de supt, având drept consecință scăderea curbei ponderale în perioada imediat postnatală.

#### *Riscuri legate de valeriană*

Siguranța administrării valerianei în timpul sarcinii sau alăptării nu a fost stabilită.

De aceea, este contraindicată administrarea medicamentului în timpul sarcinii sau alăptării.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Extraveral are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece poate determina scăderea capacității de concentrare și a atenției, sedare, somnolență și vertij.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Frecvente: reacții de hipersensibilitate, reacții cutanate (apar la 1 – 3% din pacienți) precum erupție cutanată maculopapuloasă, morbiliformă sau scarlatiniformă;

Foarte rare: alte reacții de hipersensibilitate multisistemică, cel mai frecvent manifestată prin febră, adenopatie, eozinofilie sau conjunctivită și insuficiență hepatică.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Foarte rare: S-au raportat, de asemenea, reacții adverse cutanate severe (RACS) de tip dermatită exfoliativă, sindrom Lyell, sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: somnolență matinală.

Rare: amețeli, cefalee.

Cu frecvență necunoscută: tulburări de coordonare și de echilibru.

Dificultăți de mers, însoțite uneori de dificultăți de vorbire.

Tulburări cognitive, cum sunt amnezie, afectarea memoriei, deficit de atenție.

Tratamentul prelungit cu fenobarbital poate determina dependență.

#### *Tulburări psihice*

Cu frecvență necunoscută: iritabilitate, excitabilitate, schimbări bruște ale dispoziției, stări confuzionale la vârstnici.

Tulburări de comportament, cum sunt agitație și agresivitate.

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Mai puțin frecvente: anemie megaloblastică prin deficit de foliați.

Cu frecvență necunoscută: leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, pancitopenie, anemie aplastică, trombocitopenie.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Cu frecvență necunoscută: pot apărea simptome gastro-intestinale, cum sunt greață, vărsături, crampe abdominale.

#### *Tulburări hepatobiliare*

Foarte rare: cazuri extrem de rare de hepatite.

#### *Investigații diagnostice*

Cu frecvență necunoscută: creșterea izolată a gamaglutamiltranspeptidazei, asociată cu natura de inductor enzimatic a fenobarbitalului. În general, această creștere nu are nicio semnificație clinică. S-au observat ocazional creșteri izolate sau moderate ale valorilor transaminazelor și/sau fosfatazei alcaline.

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Foarte rare: retracție a aponevrozelor palmare (contractură Dupuytren)

Cu frecvență necunoscută: artralgi (sindrom umăr-mână sau reumatism indus de fenobarbital); cazuri de retracție a aponevrozelor plantare (boala Ledderhose), de indurare a corpiilor cavernoși (boala Peyronie).

Au fost raportate scăderea densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții cu tratament de lungă durată cu Extraveral. Mecanismul prin care Extraveral influențează metabolismul osos nu a fost identificat.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției reacțiilor adverse grave care afectează funcția hepatică și/sau a reacțiilor cutanate și/sau de hipersensibilitate.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome*

Supradozajul apare frecvent în mod voluntar și, rareori, se datorează ingestiei accidentale de doze excesive (ca urmare a dependenței sau stărilor confuzionale).

În decursul orei după supradozajul semnificativ, clinic apar: vorbire incoerentă, confuzie mintală, incoordonare motorie, cefalee, greață, vărsături, obsesie. Coma, care se poate instala brusc, este liniștită, profundă, cu relaxare musculară și areflexie osteotendinoasă și cutaneomucoasă, însoțită de o

stare neurovegetativă caracteristică: bradipnee neregulată, cu obstrucție traheobronșică și hipotensiune arterială.

Bolnavul intră în colaps cu hipotermie și oligurie.

Valeriana, în doză de aproximativ 20 g, a provocat simptome benigne (fatigabilitate, crampe abdominale, senzație de constricție toracică, stare confuzională, tremor al mâinilor și midriază), care s-au remis în decurs de 24 ore.

#### *Tratament*

Tratamentul constă în: provocarea vărsăturilor și spălături gastrice (în cazurile mai ușoare), aspirația traheală, tratament antibiotic, suplimentare de potasiu, intubație și ventilație asistată (în cazurile mai severe). Eliminarea toxicului se face prin diureză forțată și alcalinizarea urinei, iar în cazuri mai grave prin hemodializă sau hemoperfuzie.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hipnotice și sedative, barbiturice, barbiturice-combinații, codul ATC: N05CB02.

#### *Mecanism de acțiune*

Extractul de valeriană are acțiune sedativă.

Fenobarbitalul are efect sedativ și anticonvulsivant.

Dozele mici provoacă sedare, cu diminuarea performanțelor psihomotorii și efect antianxios.

Dozele mai mari au efect hipnotic, care se menține câteva ore.

Barbituricele deprimă sistemul reticulat ascendent activator. Au fost descrise și modificări ale funcționalității sistemului limbic, dar mult mai puțin selective decât pentru benzodiazepine.

Respirația și circulația nu sunt influențate semnificativ pentru dozele hipnotice. Au fost descrise efecte inhibitorii asupra motilității intestinale și secreției gastrice, dar acestea sunt, probabil, consecința sedării și a somnului.

Are acțiune inductoare asupra enzimelor microzomiale și a altor enzime hepatice. Efectul se instalează după 2 – 3 zile și este maxim după o săptămână de tratament (sau mai mult) și se menține câteva zile – săptămâni după întreruperea tratamentului. Este crescută masa reticulului endoplasmic neted din hepatocite și conținutul acestuia în enzime, proteine și fosfolipide. Se mărește cantitatea de citocrom P 450 și NADPH2- citocrom C reductază, glucuroniltransferază, ALA-sintetază și aldehydhidrogenază.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție*

După administrare orală, aproximativ 80% din doza administrată de fenobarbital se absoarbe la nivelul tractului gastro-intestinal: valoarea maximă a concentrației plasmatice este atinsă după aproximativ 8 ore la adult.

#### *Distribuție*

Fenobarbitalul se leagă în proporție de 45-51% de proteinele plasmatice. Fenobarbitalul difuzează în tot organismul (atinge concentrații mari la nivelul creierului, datorită liposolubilității sale), traversează placenta și trece în laptele matern.

#### *Metabolizare*

Parțial se metabolizează în ficat (75%). Principalul metabolit, derivatul para-hidroxifenil rezultat prin intervenția enzimelor microzomale hepatice, este inactiv biologic, care după aceea, este glicuro- sau sulfo-conjugat.

Timpul de înjumătățire plasmatic este de 50 – 140 ore la adult (crește la vârstnici sau în caz de insuficiență hepatică sau renală).

Fenobarbitalul este un inductor enzimatic și de aceea este implicat în numeroase interacțiuni medicamentoase.

#### *Eliminare*

Principalul metabolit excretat de rinichi într-o formă neschimbată, cu atât mai mult cu cât urinele sunt mai alcaline.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu sunt disponibile.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Starlac (conține 85% lactoză monohidrat și 15% amidon de porumb)  
Amidon de porumb  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 comprimate

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. ZENTIVA S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50, Sector 3, 032266 București, România  
Tel.: + 40 21 317 31 36  
Fax: + 40 21 317 31 34

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6404/2006/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Mai 2006

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie, 2023