

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fenobarbital Arena 100 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține fenobarbital 100 mg

Excipienți: lactoză monohidrat 99 mg.

Pentru excipienți, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate lenticulare, de formă rotundă, cu aspect uniform, de culoare albă sau aproape albă, cu o linie mediană pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- *ca antiepileptic:*

Se administrează în monoterapie sau asociat cu alte antiepileptice pentru tratamentul epilepsiei: epilepsia parțială cu sau fără generalizare secundară, epilepsia generalizată: crize tonice, clonice, tonico-clonice.

- *ca hipnotic și sedativ:*

Se administrează pentru tratamentul tulburărilor de somn și respectiv al stărilor de agitație psihomotorie, stărilor nevrotice sau stărilor care apar ca reacții adverse ale unor medicamente stimulante ale sistemului nervos central.

- *ca inductor enzimatic hepatic și coleretic:*

Se administrează pentru tratamentul icterelor congenitale cronice cu bilirubină neconjugată, precum și în anumite cazuri de coleastăz hepatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Medicamentul se administrează pe cale orală.

Adulți:

Antiepileptic: în epilepsie se începe cu ½ comprimat de 100 mg de 2-3 ori/zi, continuându-se cu 200-300 mg/zi fracționat până la dispariția convulsiilor. Doza unică maximă recomandată este de 300 mg. Doza zilnică maximă recomandată este de 600 mg.

Hipnotic: câte un comprimat de 100 mg seara la culcare (în insomniile grave și la agitați, 2-3 comprimate de 100 mg/zi);

Boala Basedow: ½ comprimat de 100 mg/zi;

Copii:

Sedativ: 6 mg/kg/zi în trei prize oral. Se poate repeta până la maximum 300 mg/zi.

La copiii cu vârstă sub 6 ani, comprimatele trebuie sfărâmate și amestecate cu alimentele.

Eficacitatea administrării poate fi apreciată după 15 zile de tratament.

În tratamentul epilepsiei doza trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale ale pacientului. Întreruperea tratamentului cu fenobarbital, sau înlocuirea cu un alt antiepileptic, trebuie să se facă progresiv, pentru a evita precipitarea sau creșterea frecvenței crizelor epileptice.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la fenobarbital sau la oricare dintre componentele produsului.
- Insuficiență respiratorie severă.
- Insuficiență renală severă.
- Insuficiență hepatică severă.
- Alăptare.
- Porfirie latentă.
- La conducătorii de vehicule și cei care folosesc utilaje (datorită somnolenței, sedării pe care o poate provoca).

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca fenobarbital să prezinte un risc crescut de apariție a ideeației suicidare și comportamentului suicidar.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

Se recomandă reducerea dozelor administrate la pacienții cu insuficiență respiratorie, insuficiență renală, insuficiență hepatică (este necesară monitorizarea prin intermediul testelor de laborator datorită riscului de encefalopatie hepatică), la pacienții vârstnici și la cei cu etilism.

Consumul de băuturi alcoolice este interzis în timpul tratamentului (datorită potențării reciproce a efectelor neurologice centrale).

Fenobarbitalul nu este eficace în tratamentul absențelor și al crizelor mioclonice, pe care le poate agrava. Eficacitatea sa este îndoielnică în tratamentul crizelor atone și al spasmelor infantile.

La copii se recomandă asocierea tratamentului profilactic al rahitismului.

Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu dureri acute, pacienții cu tulburare depresivă.

Sedarea, poate fi supărătoare la începutul tratamentului și în cazul creșterii dozelor, dar se atenuază în condiții de tratament cronic.

Oprirea bruscă a tratamentului îndelungat cu fenobarbital, determină aproape întotdeauna convulsii tonico-clonice la pacienții epileptici.

Din cauza riscului de dependență se recomandă reducerea treptată a dozelor administrate atunci când se intenționează oprirea tratamentului sau înlocuirea cu un alt antiepileptic.

Deoarece 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

Antiepileptice: există interacțiuni complexe între antiepileptice, cu creșterea toxicității dar fără creșterea coresponszătoare a efectului antiepileptic. Aceste interacțiuni sunt foarte variabile și impredictibile și se recomandă deseori în aceste situații monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale antiepilepticelor. Valproatul determină creșterea concentrației plasmatice a fenobarbitalului (valproatul inhibă metabolizarea fenobarbitalului). Pe de altă parte, fenobarbitalul determină creșterea clearance-ului valproatului, prin intensificarea metabolizării hepatice a acestuia, cu diminuarea consecutivă a concentrației plasmatice de valproat.

Asocierea fenitoinii la tratamentul cu fenobarbital determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale fenobarbitalului datorită inhibării prin competiție a metabolizării acestuia. Asocierea fenobarbitalului la tratamentul cu fenitoină determină cel mai frecvent diminuarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii (datorită intensificarea metabolizării acesteia), iar uneori creșterea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii (datorită inhibării prin competiție a metabolizării acesteia).

Fenobarbitalul determină diminuarea concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei și metabolitului activ al acesteia precum și ale tiagabinei.

Medicamente care deprimă activitatea sistemului nervos central: Efectul fenobarbitalului este potențat de alte medicamente care deprimă activitatea sistemului nervos central: derivați opioizi (analgezice, antitusive și medicamente utilizate pentru tratamentul de substituție), neuroleptice, alte barbiturice, benzodiazepine, alte anxiolitice, antidepresive cu efect sedativ, antihistaminice cu efect sedativ, antihipertensive cu efect central precum și de alcoolul etilic.

Antidepresive imipraminice: favorizează apariția crizelor convulsive

Antagoniști ai calciului: fenobarbitalul determină diminuarea concentrațiilor plasmatice ale antagoniștilor calciului prin intensificarea metabolizării hepatice a acestora.

Anticoagulante orale: fenobarbitalul determină diminuarea eficacității anticoagulantelor orale prin intensificarea metabolizării hepatice a acestora.

Inhibitori ai proteazelor: fenobarbitalul determină diminuarea eficacității inhibitorilor de proteaze prin intensificarea metabolizării hepatice a acestora.

Hormoni sexuali feminini: fenobarbitalul determină diminuarea eficacității hormonilor sexuali feminini prin intensificarea metabolizării hepatice a acestora.

Hormoni tiroidieni: risc de hipotiroidie datorită intensificării metabolizării hepatice a acestora determinate de către fenobarbital.

Hormoni corticosuprarenalieni: fenobarbitalul determină diminuarea concentrațiilor plasmatice ale glucocorticoizilor și mineralocorticoizilor datorită intensificării metabolizării hepatice a acestora.

Imunosupresoare (ciclofosfamidă, tacrolimus): fenobarbitalul determină diminuarea concentrației plasmatice și a eficacității imunosupresorului datorită intensificării metabolizării hepatice a acestuia.

Ifosfamidă: risc de potențare a neurotoxicității datorită intensificării metabolizării hepatice a acesteia determinată de fenobarbital.

Disopiramidă: fenobarbitalul determină diminuarea concentrației plasmatice și a eficacității antiaritmice datorită intensificării metabolizării hepatice a acestuia.

Doxiciclină: fenobarbitalul determină diminuarea concentrației plasmatice și a eficacității antibioticului datorită intensificării metabolizării hepatice a acestuia.

Folați: aceștia determină diminuarea concentrațiilor plasmatice ale fenobarbitalului datorită intensificării metabolizării hepatice acestuia, folații având rol de cofactor.

Teofilină și aminofilină: fenobarbitalul determină diminuarea concentrației plasmatice și a activității acestora datorită intensificării metabolizării hepatice.

Chinidine (chinidină, hidrochinidină): fenobarbitalul determină diminuarea concentrațiilor plasmatice și a eficacității acestora datorită intensificării metabolizării hepatice.

Antifungice azolice (voriconazol, itraconazol): fenobarbitalul determină diminuarea concentrațiilor plasmatice și a eficacității acestora datorită intensificării metabolizării hepatice.

Beta-blocante (metoprolol, propranolol, timolol): fenobarbitalul determină diminuarea concentrațiilor plasmatice și a eficacității acestora datorită intensificării metabolizării hepatice.

Montelukast: fenobarbitalul determină diminuarea eficacității acestuia datorită intensificării metabolizării hepatice.

Medicamente pe bază de sunătoare (Hypericum perforatum): risc de diminuare a concentrației plasmatice și a eficacității fenobarbitalului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea antiepilepticelor la femeia însărcinată determină o creștere de 2-3 ori a riscului de apariție a malformațiilor congenitale la făt. Riscul este mai mare în cazul în care sunt administrate asocieri de antiepileptice. De cele mai multe ori malformațiile s-au manifestat sub forma fantelor labiale sau a malformațiilor cardiace. În ceea ce privește utilizarea fenobarbitalului, riscul teratogen a fost evidențiat atât la animale cât și la om, în acest caz riscul fiind mai mare în cazul administrării antiepilepticului în primul trimestru al sarcinii. Pe de altă parte, epilepsia în sine, mai ales formele clinice grave, asociază risc teratogen. De aceea tratamentul eficient cu fenobarbital nu trebuie întrerupt în timpul sarcinii, dar trebuie utilizate cele mai mici doze eficiente. În cazul tratamentului la mamă, fenobarbitalul poate să determine la nou-născut sindrom hemoragic în primele 24 ore de viață și rareori sindrom de întrerupere moderat (mișcări anormale, supt ineficient).

Alăptarea:

Alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu fenobarbital, datorită riscului de sedare a sugarului și de apariție a dificultății suptului.

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

Fenobarbitalul are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece poate să determine somnolență, sedare cu reducerea stării de vigilență, vertij. Ca urmare acest medicament este contraindicat conducătorilor de vehicule și persoanelor care folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând 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). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări psihice:

Foarte frecvente: sedare (devine deseori mai puțin intensă, în tratamentul pe termen îndelungat) somnolență matinală
Frecvente: modificări ale dispoziției, mai ales depresie, dar și iritabilitate, tulburări cognitive (diminuarea capacității de concentrare și memorare), bradipsihie, tulburări de memorie
Rare: nistagmus, ataxie, tulburări de coordonare și echilibru, (apar mai ales la doze mari), vertij, cefalee

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: excitație paradoxală, agitație psihomotorie și stări confuzionale, apar mai ales la bătrâni

Tulburări hematologice și limfatice:

Rare: anemie megaloblastică (din cauza deficitului de acid folic), agranulocitoză, trombocitopenie

Tulburări metabolice și de nutriție:

Rare: osteomalacie, rahitism

Tulburări respiratorii:

Rare: deprimare respiratorie

Tulburări hepatobiliare:

Rare: creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice
Foarte rare: hepatită, coleastă.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: reacții alergice cutanate (erupții cutanate maculo-papulare)
Foarte rare: dermatita exfoliativă, eritem multiform, necroză epidermică toxică sau cazuri de sindrom Stevens-Johnson

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Rare: sindrom de hipersensibilitate antiepileptic (inclusiv febră, erupții cutanate, limfadenopatie, limfocitoză, eozinofilie, anomalii hematologice, hepatice și implicarea altor organe, inclusiv a sistemelor renale și pulmonare, care pot pune viața în pericol).

Tulburări ale aparatului genital și sânelui:

Cu frecvență necunoscută: boală Peyronie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: retracție a aponevrozei palmare (boala Dupuytren), plantare (boala Ledderhose)

-

Utilizarea prelungită și în doze mari de fenobarbital poate determina dezvoltarea toleranței și dependenței fizice. Întreruperea bruscă a tratamentului poate provoca sindrom de abinență (tremor, anxietate, fatigabilitate, neliniște, greață, vărsături, convulsii, stări delirante, stop cardiac)

Apariția reacțiilor adverse hepatice, cutanate sau de hipersensibilitate fac necesară întreruperea tratamentului.

4.9 Supradozaj

Simptome

După aproximativ o oră de la supradozajul masiv cu fenobarbital apare un tablou clinic care include: greață, vărsături, cefalee, obnubilare, stări confuzionale, și comă asociată cu un sindrom neurovegetativ caracteristic (bradipnee cu ritm neregulat, obstrucție traheo-bronșică, hipotensiune arterială).

Tratament

Lavaj gastric, administrări repetate de cărbune activat (pentru a diminua absorbția), tratament simptomatic și de susținere al funcției cardiovasculare, respiratorii și renale; monitorizarea și corectarea dezechilibrului hidro-electrolitic. Alte măsuri pentru situații excepționale: diureza forțată, hemodializă, dializă peritoneală, hemoperfuzie, alcalinizarea urinei, respirație asistată mecanic, antibioterapie, aport suplimentar de potasiu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, barbiturice și derivați, codul ATC: N03A A02

Mecanism de acțiune:

Fenobarbitalul este un medicament antiepileptic care face parte din grupul barbituricelor. Efectul său se datorează probabil facilitării acțiunii inhibitoare a GABA. Barbituricele se fixează de un sediu reglator alosteric pe receptorul GABA-ergic, favorizând acțiunea GABA de deschidere a canalelor de clor, cu hiperpolarizare consecutivă. De asemenea, inhiba efectele stimulative ale glutamatului, mediate de activarea receptorului de tip QUIS al acestui neurotransmițător excitator în sistemul nervos central. La concentrații mari se produce micșorarea conductanței sodiului și calciului prin blocarea canalelor respective. În doze mici produce sedare (efect de calmare, de reducere a excitației), la doze mari produce succesiv: hipnoză, anestezie, comă, moarte. Astfel, gradul de deprimare a activității sistemului nervos central depinde de doză. Nu crește pragul durerii și nu are proprietăți analgezice și chiar poate exacerba durerea. Fenobarbitalul stimulează enzimele citocromului P450, responsabile de metabolizarea unor medicamente (diminuează acțiunea multor medicamente și concentrația plasmatică a acestora), dar și a unor substanțe existente în mod normal al organismului, cum ar fi bilirubina, ceea ce îl face util în tratamentul hiperbilirubinemiei cu bilirubină neconjugată. Datorită acțiunii inductoare enzimatice, fenobarbitalul stimulează sinteza proteinelor Y și Z și crește activitatea glucuroniltransferazei hepatice și consecutiv, favorizează pătrunderea în hepatocite și conjugarea bilirubinei. Fenobarbitalul stimulează secreția biliară, măbind volumul acesteia și eliminarea de săruri biliare: efect coleretic.

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 plasmatică este atinsă după aproximativ 8 ore la adult și 4 ore la copil.

Distribuție și Metabolizare

Fenobarbitalul se leagă în proporție de 45-51% de proteinele plasmatică și este metabolizat parțial în ficat (75%). Principalul metabolit, derivatul p-hidroxifenil rezultat prin intervenția enzimelor microzomale hepatice, este inactiv biologic.

Volumul aparent de distribuție este de 0,54 l/kg.

Concentrațiile din creier și din lichidul cefalorahidian se echilibrează repede cu concentrația plasmatică.

Concentrația plasmatică eficace este de 10-40 μg/ml (65-170 μmoli/l), având valori mai mici la copii.

Fenomene toxice minore apar la concentrații peste 30 μg/ml și pot fi severe la concentrații peste 60 μg/ml. Cu timpul se dezvoltă un grad de toleranță la reacțiile adverse toxice. Concentrația plasmatică la starea de

echilibru este atinsă după 14-15 zile de administrare, dar acest interval poate prezenta variații mari interindividuale.

Efectul este lent și durabil: se instalează în 30-45 minute și se menține 8-12 ore.

Excreție

Aproximativ 25% este excretat în urina sub formă nemodificată, la un pH urinar normal. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 50-140 ore la adult și 40-70 ore la copil, crescând semnificativ la vârstnici și în caz de insuficiență hepatică și renală.

Există variații considerabile ale profilului farmacocinetic al fenobarbitalului de la un individ la altul, iar administrarea asociată a altor antiepileptice îl poate modifica substanțial.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Povidonă K 30
Celuloză microcristalină PH 101
Amidon de porumb
Stearat de magneziu
Talc
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 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 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării și eliminării reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu, nr. 31, Sector 2, București, cod 024022, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7279/2006/01

9. DATA AUTORIZĂRII

Autorizare: Decembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2021