

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fenobarbital Zentiva 100 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă conține fenobarbital 100 mg.

Fiecare fiolă conține soluție injectabilă 2 ml, echivalent cu fenobarbital 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, lipsită de particule vizibile, incoloră.

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.

De asemenea, se administrează în status epilepticus.

Ca hipnotic și sedativ:

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

Se administrează în cazul afecțiunilor medicale sau chirurgicale care necesită sedare, precum hipertensiune arterială sau cardiopatie ischemică.

Se utilizează ca medicație prenarcotică.

Se administrează în crize convulsive în intoxicațiile cu stricnină, în tetanus.

Ca inductor enzimatic hepatic și coleretic:

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

De asemenea, se administrează în malarie în stadiul de afectare cerebrală.

Medicamentul este indicat la copii, adolescenți, adulți și vârstnici.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

În epilepsie:

Doza trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale ale pacientului, până se ajunge la o concentrație plasmatică eficientă de 10 – 40 micrograme/ml (65 – 170 micromoli/litru).

Doza recomandată este de 50 – 200 mg fenobarbital (0,5 – 2 ml soluție injectabilă), administrat intramuscular, repetat la nevoie la 6 ore, până la maximum 600 mg fenobarbital (6 ml soluție injectabilă) pe zi în status epilepticus.

Doza unică maximă recomandată este de 300 mg fenobarbital (3 ml soluție injectabilă).

Întreruperea tratamentului cu fenobarbital sau înlocuirea cu un alt antiepileptic trebuie să se facă progresiv, pentru a evita precipitarea sau creșterea frecvenței crizelor epileptice.

În malarie:

Doza recomandată este de 3,5 mg/kg, aproximativ 200 mg fenobarbital la adulții peste 60 kg.

Copii și adolescenți

Doza recomandată depinde de greutatea corporală, după cum urmează:

- sub 20 kg: 5 mg/kg și zi
- între 20–30 kg: 3-4 mg/kg și zi
- peste 30 kg: 2-3 mg/kg și zi.

Vârstnici

Se recomandă reducerea dozelor administrate la pacienții vârstnici.

Insuficiență respiratorie, insuficiență hepatică, insuficiență renală

Se recomandă reducerea dozelor administrate la pacienții cu insuficiență respiratorie, insuficiență renală sau insuficiență hepatică (este necesară monitorizarea prin intermediul testelor de laborator, din cauza riscului de encefalopatie hepatică).

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.

Mod de administrare

Acest medicament se administrează intramuscular. Nu se administrează intravenos, din cauza excipientului conținut.

4.3 Contraindicații

Contraindicații absolute

Hipersensibilitate la substanța activă, alte barbiturice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență respiratorie severă.

Porfirie.

Asocierea cu saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir (vezi pct. 4.5).

Contraindicații relative

Asocierea cu alcoolul etilic, estroprogestative și progestative, utilizate ca metode de contracepție (vezi pct. 4.5).

Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu fenobarbital trebuie întrerupt dacă apar semne de hipersensibilitate, reacții cutanate sau insuficiență hepatică.

Se recomandă reducerea dozelor administrate la pacienții cu insuficiență respiratorie, insuficiență renală sau insuficiență hepatică (este necesară monitorizarea prin intermediul testelor de laborator, din cauza riscului de encefalopatie hepatică), la pacienții vârstnici și la cei cu etilism. Consumul de băuturi alcoolice este interzis în timpul tratamentului (din cauza potențării reciproce a efectelor neurologice centrale).

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

Deși rară, introducerea unui anticonvulsivant poate fi urmată de o creștere a incidenței convulsiilor sau de debutul unui nou tip de crize la unii pacienți. Această creștere nu este legată de fluctuațiile observate în anumite forme de epilepsie. În cazul fenobarbitalului, cauzele acestui fapt pot fi: alegerea unui medicament care nu este adecvat pentru tipul de criză sau de epilepsie care trebuie tratat, o schimbare în medicația anticonvulsivantă administrată concomitent sau o interacțiune farmacocinetică cu aceasta din urmă, toxicitate sau supradozaj. Nu poate fi nicio altă explicație pentru acest fapt, decât apariția unei reacții paradoxale.

La copiii tratați pe termen lung cu fenobarbital, este necesară asocierea cu tratamentul profilactic al rahitismului: vitamina D2 (1200 până la 2000 UI/zi) sau 25-hidroxi vitamina D3.

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 atenuează în condiții de tratament cronic.

Tratamentul prelungit cu fenobarbital (100 mg pe zi timp de 3 luni) poate duce la dependență. Din cauza riscului de dependență se recomandă reducerea treptată a dozelor administrate atunci când se intenționează oprirea tratamentului sau înlocuirea cu un alt antiepileptic. Similar tuturor medicamentelor anticonvulsivante, întreruperea bruscă a tratamentului poate duce la apariția crizelor epileptice și a *status epilepticus*, în special la pacienții cu etilism.

Reacții adverse cutanate severe

La utilizarea Fenobarbital Zentiva 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 Fenobarbital Zentiva 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 Fenobarbital Zentiva, medicamentul nu trebuie să mai fie administrat niciodată aceluși pacient.

Ideație și comportament suicidar

Au fost raportate ideație suicidară și comportament suicidar la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru câteva indicații terapeutice. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo, efectuate cu medicamente antiepileptice, a demonstrat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui efect nu este cunoscut. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie luat în considerare un tratament adecvat. Pacienții (și persoanele care îi îngrijesc) trebuie avertizați să solicite imediat sfatul medicului, dacă apar semne de ideație suicidară sau comportament suicidar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

INTERACȚIUNI FARMACODINAMICE

- **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.
- **Antidepresive imipraminice:** cresc riscul crizelor convulsive generalizate. Este necesară supraveghere clinică și, eventual, creșterea dozelor de antiepileptice.
- **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.
- **Alte deprimante ale SNC:** derivați morfinci (analgizice, antitusive și terapie de substituție), benzodiazepine, anxiolitice altele decât benzodiazepinele (carbamații, captodiamă, etifoxină), hipnotice, antidepresive sedative, neuroleptice, antihistaminice H1 sedative, antihipertensive centrale, baclofene, talidomidă: crește deprimarea centrală. Alterarea vigilenței poate constitui un pericol în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.
- **Metotrexat:** crește toxicitatea hematologică prin inhibiția aditivă a dihidrofolat-reductazei.
- **Derivați morfinci** (analgizice, antitusive și tratamente de substituție) și **benzodiazepinele:** risc major de deprimare respiratorie care poate fi letală în caz de supradozaj.

EFFECTUL FENOBARBITAL ZENTIVA ASUPRA ALTOR MEDICAMENTE

Fenobarbitalul este un inductor bine caracterizat al enzimelor metabolice ale medicamentelor (Citocromi P-450 și UDP glicozil transferaze) și transportoare (P-gp). Prin urmare, fenobarbitalul poate accelera metabolizarea și/sau eliminarea multor clase de medicamente, scăzând astfel expunerea sistemică a acestora, ceea ce poate duce la scăderea eficacității medicamentului administrat concomitent.

Asocieri contraindicate (vezi pct.4.3):

- Saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir : este posibilă reducerea eficacității.

Asocieri care necesită precauții, monitorizarea clinică și / sau ajustarea medicamentului în timpul și după întreruperea tratamentului cu fenobarbital:

- **Ifosfamidă:** posibilă agravare a neurotoxicității.
- **Anticoagulante orale:** reduce efectul anticoagulantelor orale. Se recomandă controlul mai frecvent al timpului de protrombină și a valorilor INR. Dozele anticoagulantelor orale trebuie ajustate în timpul tratamentului cu fenobarbital și încă 8 zile după oprirea administrării sale.
- **Inhibitori de proteaze:** administrarea concomitentă cu amprenavir, indinavir, nelfinavir poate reduce eficacitatea inhibitorilor de proteaze.
- **Ciclosporină, tacrolimus:** prin extrapolarea datelor pentru rifampicină, eficacitatea este redusă în timpul tratamentului concomitent. Concentrațiile plasmatică trebuie monitorizate.
- **Corticosteroizi** (glucocorticoizi și mineralocorticoizi): scderea eficacității. 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 fenobarbital.

- **Digitoxină:** scăderea eficacității digitoxinei. 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.
- **Dihidropiridine**
- **Disopiramidă:** scăderea eficacității antiaritmice. Trebuie efectuată 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**
- **Hormoni tiroidieni** (prin extrapolare de la inductorii bine caracterizați): risc de hipotiroidie clinică la pacienții cu hipotiroidie, din cauza creșterii catabolizării hepatice a 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:** scăderea eficacității antiaritmice. Trebuie efectuate supraveghere clinică și ECG și controlul concentrațiilor plasmatice de chinidine. Doza de chinidină trebuie ajustată în timpul și după tratamentul cu fenobarbital, dacă este necesar.
- **Itraconazol:** scade concentrația plasmatică a itraconazolului.
- **Montelukast:** posibilă scădere a eficacității montelukastului.
- **Teofilină** (baze și săruri) și **aminofilină:** scăderea activității teofilinei.
- **Zidovudină** (prin extrapolarea datelor pentru rifampicină): scăderea eficacității zidovudinei.
- **Estrogenii și progestativele** (care nu se utilizează ca metode contraceptive): scade eficacitatea estrogenilor și progestativelor.

Alte asocieri care trebuie luate în considerare:

- **Estroprogestative și progestative** (folosite în scop anticoncepțional): diminuează eficacitatea contraceptivelor. Trebuie luate în considerare metode alternative de contracepție (vezi pct. 4.6.).
- **Ritonavir, simeprevir, dolutegravir:** posibila diminuare a eficacității inhibitorilor de proteaze.
- **Medicamente anticanceroase:** utilizarea concomitentă a fenobarbitalului și a medicamentelor anticanceroase metabolizate prin intermediul enzimelor (Citocromi P-450 și UDP glicozil transferaze) poate determina un risc de expunere mai mică a medicamentelor anticanceroase.
- **Antiepileptice: Lamotrigina.**
Utilizarea concomitentă a fenobarbitalului și a lamotriginei poate duce la scăderea eficacității și la toxicitate sanguină, cum ar fi leucopenia și trombocitopenia.
- **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.
- **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.
- **Procarbazină:** creșterea incidenței reacțiilor de hipersensibilitate (cu hipereozinofilie, erupții cutanate), provocate de creșterea metabolizării procarbazinei.
- **Amitriptilină/amitriptilinoxid:** este posibilă reducerea concentrațiilor plasmatice de amitriptilină/amitriptilinoxid.
- **Antitrombotice cum ar fi apixaban, ticagrelor:** este posibilă scăderea eficacității.

EFFECTUL ALTOR MEDICAMENTE ASUPRA FENOBARBITAL ZENTIVA

- **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.

ALTE INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE CU FENOBARBITAL ZENTIVA

- **Acidul valproic:** determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale fenobarbitalului, cu apariția semnelor de supradozaj, din cauza inhibării metabolizării hepatice a fenobarbitalului (mai ales la copii). În plus, fenobarbitalul determină scăderea concentrației plasmatice a acidului valproic și creșterea valorilor metabolizării acidului valproic și ale amoniului, ca urmare a stimulării metabolizării hepatice de către fenobarbital. Este necesară monitorizarea clinică a pacientului iar dozele de fenobarbital trebuie scăzute imediat ce apar semne clinice de sedare. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice ale celor două medicamente antiepileptice. Astfel, pacienții tratați cu cele două medicamente trebuie atent monitorizați pentru apariția semnelor de hiperamoniemie.
- **Felbamat:** scăderea concentrațiilor plasmatice și a eficacității felbamatuului 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.
- **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.
- **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 nepredictibile la pacienții tratați deja cu fenobarbital, în momentul asocierii fenitoinii:
 - 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 fenitoinii.
 - în unele cazuri, concentrația fenitoinii poate crește (inhibare competitivă a metabolizării).
- **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):** scade concentrația plasmatică a acestor medicamente prin creșterea metabolizării hepatice. Trebuie efectuată supraveghere clinică și, dacă este necesar, ajustarea dozelor de medicamente blocante ale canalelor de calciu în timpul administrării concomitente și după întreruperea administrării fenobarbitalului.
- **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

Sarcina

Riscul asociat convulsiilor:

Întreruperea bruscă a tratamentului anticonvulsivant la femeile gravide poate duce la agravarea afecțiunii, ceea ce poate fi dăunător pentru făt.

Riscul legat de fenobarbital:

Fenobarbitalul traversează placentă. Concentrațiile materne și neonatale sunt similare.

La animale: studiile efectuate la animale, la o singură specie (șoarece), au demonstrat un efect teratogen (palatoschizis).

La om: 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. Au fost de asemenea raportate cazuri de hipospadias, trăsături dismorfice faciale,

microcefalie, unghii și degete hipoplazice, dar nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Datele obținute dintr-o meta-analiză (inclusiv din registre și studii de cohortă) au evidențiat o incidență de 4,91% (Î95% 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 în politerapie, este asociată cu rezultate anormale cu privire la evoluția sarcinii. Datele disponibile sugerează că politerapia antiepileptică care include valproat este asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale, comparativ cu monoterapia cu fenobarbital.

Tulburări de dezvoltare

Studiile legate de tulburările neurodezvoltării la copii expuși în utero la fenobarbital sunt contradictorii și nu sunt suficiente pentru a stabili o relație de cauzalitate între utilizarea fenobarbitalului la femeile gravide și tulburările neurodezvoltării.

Având în vedere datele de mai sus:

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la riscurile și beneficiile utilizării de fenobarbital în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă și neîntreruptă de contracepție pe toată perioada tratamentului cu Fenobarbital Zentiva și timp de două luni după întreruperea tratamentului cu Fenobarbital Zentiva (vezi pct. 4.5.).

În cazul în care o femeie intenționează să rămână gravidă trebuie luată în considerare trecerea la un tratament alternativ adecvat înainte de concepție.

Dacă o femeie rămâne gravidă, evaluați cu atenție riscurile și beneficiile tratamentului cu Fenobarbital Zentiva pentru femeie și fătul ei și dacă tratamentul cu Fenobarbital Zentiva poate fi continuat sau trebuie schimbat cu un tratament alternativ adecvat. Dacă tratamentul cu Fenobarbital Zentiva trebuie continuat, utilizați cea mai mică doză eficientă de Fenobarbital Zentiva.

Deoarece fenobarbitalul scade valorile acidului folic (vezi pct. 4.5), se recomandă administrarea de suplimente cu acid folic înainte și în timpul sarcinii.

Trebuie instituită monitorizare prenatală specializată, pentru a detecta posibila apariție a malformațiilor.

Nou-născuți:

Anticonvulsivantele, mai ales fenobarbitalul, pot provoca:

- în unele cazuri, hemoragie în primele 24 ore de viață la nou-născuții mamelor tratate. Pare a fi eficientă prevenirea prin tratarea mamei cu vitamina K₁ administrată oral (10 - 20 mg/24 ore) în luna precedentă nașterii și administrarea de suplimente adecvate nou-născutului la naștere (1 până la 10 mg prin injecție intravenoasă);
- în cazuri rare, sindrom de sevraj moderat (mișcări anormale, dificultăți de supt).

Alăptarea

Fenobarbitalul trece în laptele matern, în concentrații mai mici decât în plasmă; alăptarea nu este recomandată atunci când tratamentul cu fenobarbital se impune. În caz contrar poate apărea sedare la nou-născut, cu dificultăți de supt și o scădere a curbei ponderale.

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

Fenobarbital Zentiva are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje deoarece poate determina sedare, somnolență și vertij.

4.8 Reacții adverse

Se utilizează următoarea evaluare CIOMS a frecvenței, când este aplicabilă:

Foarte frecvente $\geq 10\%$; Frecvente ≥ 1 și $< 10\%$; Mai puțin frecvente $\geq 0,1$ și $< 1\%$;
Rare $\geq 0,01$ și $< 0,1\%$; Foarte rare $< 0,01\%$; Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: somnolență (dificultăți de trezire, uneori cu vorbire îngreunată), tulburări cognitive, afectarea memoriei, sedarea, cel mai frecvent efect advers, devine deseori mai puțin intensă, în tratamentul pe termen lung;

Mai puțin frecvente: coordonare anormală și probleme de echilibru - apar mai ales la doze mari; agitație, confuzie, hiperkinezie, ataxie, depresie SNC, iritabilitate, tulburări de memorie, scăderea capacității de concentrare, halucinații, vertij cu cefalee, coșmaruri nocturne.

Rare: tulburări de atenție.

Cu frecvență necunoscută: amnezie, diskinezie, nistagmus, - excitație paradoxală, neliniște psihomotorie și stări confuzionale apar mai ales la bătrâni; reacții paradoxale (recrudescența crizelor sau apariția unui alt tip de crize).

Dificultăți de mers.

Tulburări psihice

Frecvente: comportament anormal – agitație și agresivitate.

Mai puțin frecvente: modificări ale dispoziției, tulburări de somn/insomnie.

Cu frecvență necunoscută: dependență, toleranță; dependență fizică; sindromul de sevraj (tremor, anxietate, slăbiciune, neliniște, greață, vomă, convulsii, stări delirante); bradipsihie.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: hipoventilație, apnee.

Cu frecvență necunoscută: deprimare respiratorie - apare mai ales la doze mari, laringospasm, bronhospasm.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: bradicardie, sincopă.

Cu frecvență necunoscută: oprire cardiacă.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături.

Mai puțin frecvente: constipație.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: creșterea gama glutamiltransferazei, transaminazelor și a fosfatazei alcaline.

Mai puțin frecvente: tulburări ale funcției ficatului.

Cu frecvență necunoscută: hepatită, coleastăz.

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: scăderea concentrației serice a hormonilor tiroidieni; acnee și hirsutism la adolescenți; scăderea potenței sexuale și a fertilității, ginecomastie; interferențe cu metabolismul vitaminei D (scăderea 1,25 hidroxicoalecalciferol), creșterea fosfatazei alcaline, hipocalcemie; cu toate acestea osteomalacia evidentă clinic se manifestă rar; aceste efecte sunt exacerbate după politerapie sau dacă există o expunere redusă la soare.

Tulburări congenitale, familiale și genetice (vezi pct. 4.6)

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: pancitopenie, anemie aplastică, agranulocitoză, anemie prin deficit de foliați, neutropenie, leucopenie, trombopenie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: dermatită alergică (în special erupție cutanată maculopapuloasă, morbiliformă sau scarlatiniformă).

Cu frecvență necunoscută: erupție medicamentoasă fixă.

Este posibilă apariția reacțiilor adverse cutanate severe, inclusiv cazuri extrem de rare de necroză epidermică toxică (NET), sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și dermatită exfoliativă. Reacții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice.

Există cazuri foarte rare de reacții încrucișate între fenobarbital, fenitoină și carbamazepină, ceea ce impune prudență în înlocuirea fenobarbitalului cu unul dintre cele două antiepileptice.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: contractura Dupuytren.

Mai puțin frecvente: artralgi (sindrom umăr-mână, reumatism indus de fenobarbital).

Cu frecvență necunoscută: miopatie - apare în tratamentul asociat cu anticonvulsivante; cazuri de retracție a aponevrozelor palmare sau plantare, boală Peyronie.

Scăderea densității osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții cu tratament de lungă durată cu Fenobarbital Zentiva. Mecanismul prin care 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.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: reacții la locul de administrare (durere locală, tromboflebită); febră.

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

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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

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: diureză 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: N03AA02.

Mecanism de acțiune

Fenobarbitalul este un medicament antiepileptic care face parte din grupul barbituricelor. Efectul său se datorează probabil facilitării acțiunii inhibitorie 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, inhibă efectele stimuloare 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, mărind volumul acesteia și eliminarea de săruri biliare: efect coleretic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intramusculară, vârful concentrației plasmatică se atinge în aproximativ 4 ore.

Distribuție

Fenobarbitalul se leagă în proporție de 45-51% de proteinele plasmatică. Volumul de distribuție este de 0,54 litri/kg.

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

Metabolizare

Parțial se metabolizează în ficat (75%). Principalul metabolit, derivatul para-hidroxifenil rezultat prin intervenția enzimelor microzomale hepatice, este inactiv biologic.

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

Eliminare

Aproximativ 25% se excretă prin urină neschimbat, la un pH urinar normal. Timpul de înjumătățire plasmatic prin eliminare este de 90 – 100 ore la adult, este mult mai mare la nou-născuți și mai mic la copii (65 – 70 ore). Există variații considerabile în farmacocinetica fenobarbitalului de la un individ la altul, iar co-administrarea altor antiepileptice o poate modifica substanțial.

Concentrația plasmatică eficientă este de 10 – 40 micrograme/ml (65 – 170 micromoli/litru), cu valori mai mici la copii. Fenomene toxice minore apar de la concentrația de 30 micrograme/ml și pot fi severe la concentrații ce depășesc 60 micrograme/ml. Cu timpul se dezvoltă un grad de toleranță la

reacțiile adverse toxice. Pentru a realiza un platou al concentrației plasmatice sunt necesare 14 – 15 zile, dar cu mari variații individuale.

Fenobarbitalul traversează bariera placentară și ajunge în laptele matern.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 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 5 fiole din sticlă incoloră, prevăzute cu inel de rupere albastru, a câte 2 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră, prevăzute cu inel de rupere albastru, a câte 2 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50,

Sector 3, București,

România

Tel.: +4 021.304.75.97

zentivaro@zentiva.rcom

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12810/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei reautorizări: Decembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .