

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЕНОБАРБИТАЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Фенобарбитал

Международное непатентованное наименование: фенобарбитал

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка 100 мг содержит:

Действующее вещество:

фенобарбитал – 100,0 мг

Вспомогательные вещества:

крахмал картофельный – 33,8 мг, повидон К-17 – 1,0 мг, сахароза – 8,1 мг,
кросповидон – 2,3 мг, стеариновая кислота – 1,5 мг, тальк – 3,3 мг

Описание:

Таблетки круглые двояковыпуклой формы с риской, белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства, барбитураты и их производные.

Психотропное вещество, внесенное в список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

Код АТХ: N03AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакологическое действие – противосудорожное, снотворное, седативное. Взаимодействует с барбитуратным участком ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса и повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), в результате повышается длительность периода раскрытия нейрональных каналов для входящих токов ионов хлора и увеличивается поступление ионов хлора в клетку. Увеличение содержания ионов хлора внутри нейрона влечет за собой гиперполяризацию клеточной мембраны и понижает ее возбудимость. В результате усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетение межнейронной передачи в различных

отделах центральной нервной системы (ЦНС).

Показано, что при терапевтических концентрациях фенobarбитал усиливает ГАМКергическую передачу, тормозит глутаматергическую нейротрансмиссию, особенно опосредованную глутаматными альфа-амино-5-метилизоксазол-4-пропионат (АМРА)-рецепторами. В высоких концентрациях влияет на ток ионов натрия и блокирует ток ионов кальция через клеточные мембраны (каналы L- и N-типов).

Барбитураты оказывают неселективное угнетающее влияние на ЦНС. Они подавляют сенсорные зоны коры головного мозга, снижают двигательную активность и вызывают сонливость, седативный эффект и сон.

Седативно-снотворное действие обусловлено в основном угнетением активности клеток восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга, ядер таламуса, торможением взаимодействия этих структур с корой головного мозга.

Противосудорожное действие обусловлено активацией ГАМКергической системы, влиянием на потенциалзависимые натриевые каналы, а также подавлением активности глутамата. Фенobarбитал снижает возбудимость нейронов эпилептогенного очага и препятствует возникновению и распространению импульсов. Он блокирует высокочастотные повторные разряды нейронов (вследствие влияния на ток ионов натрия). Барбитураты также повышают порог электростимуляции двигательных зон коры головного мозга.

В исследованиях на лабораторных моделях эпилепсии у животных показана эффективность фенobarбитала в предотвращении всех видов судорог, за исключением абсансов.

Клиническая эффективность и безопасность

Результаты клинических исследований подтвердили, что фенobarбитал является эффективным противоэпилептическим препаратом. Кроме того, препарат обладает седативными и снотворными свойствами. В сравнительных рандомизированных клинических исследованиях с участием детей и пожилых пациентов фенobarбитал не уступал в эффективности карбамазепину, леветирацетаму, ламотриджину при эпилепсии. Также не было обнаружено статистически значимой разницы между препаратами по частоте развития побочных эффектов. Была продемонстрирована эффективность препарата при тревоге, бессоннице, купировании абстинентного синдрома (алкогольного и опиатного). Пациенты с тревогой сообщали о лучшем качестве сна после назначения фенobarбитала. Фенobarбитал показал такую же эффективность, как и вальпроаты, габапентин, бензодиазепины при лечении алкогольной абстиненции.

Седация и сонливость являются наиболее частыми и общими нежелательными явлениями при приеме фенobarбитала, однако им придается небольшое значение, поскольку седативный эффект рассматривается как интегральное проявление противосудорожного эффекта. При длительном применении препарата возникает лекарственная зависимость. Для фенobarбитала характерен синдром «отмены», во избежание которого прием препарата следует прекращать постепенно.

Дети

Была показана эффективность фенobarбитала у детей в сравнительных рандомизированных клинических исследованиях при эпилепсии (препарат не уступал в эффективности карбамазепину, леветирацетаму, ламотриджину).

Применение фенobarбитала для профилактики фебрильных судорог у детей сопряжено с риском развития поведенческих побочных эффектов: было обнаружено негативное воздействие фенobarбитала на память (зависело от уровня фенobarбитала в плазме крови) и на понимание (зависело от продолжительности лечения), поэтому соотношение польза-риск для профилактики фебрильных судорог у детей является скорее неоптимальным.

Фармакокинетика

Абсорбция

При приеме внутрь фенobarбитал медленно и полностью всасывается в тонком кишечнике, биодоступность – 80 %. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 часа после приема.

Распределение

В плазме связывается с белками: у взрослых – на 50 %, у новорожденных детей – на 30-40 %. Терапевтическая концентрация в сыворотке крови, оптимальная для проявления противосудорожного эффекта, составляет 10-40 мкг/мл.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы у взрослых – 53-118 часов (в среднем 79 часов), у детей и новорожденных (возраст менее 48 часов) – 60-180 часов, в среднем 110 часов.

Препарат равномерно распределяется в разных органах и тканях; наименьшие концентрации его обнаруживаются в тканях головного мозга. Хорошо проникает через плаценту и распределяется по всем тканям плода (наивысшие концентрации обнаруживаются в плаценте, печени и головном мозге плода), проникает в грудное молоко.

Биотрансформация

Фенobarбитал индуцирует микросомальные ферменты печени (изоферменты CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7). При применении более 3-5 дней барбитураты стимулируют

собственную биотрансформацию (скорость ферментативных реакций может возрасти в 10-12 раз).

Элиминация

Выводится из организма медленно, что создает предпосылки для кумуляции. Метаболизируется в печени при участии микросомальных ферментов с образованием фармакологически неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 2-4 суток (у новорожденных до 7 дней). Выводится почками в виде глюкуронидов и в неизменном виде (25-50 %).

Экскреция почками зависит от pH мочи: при подщелачивании мочи увеличивается выведение в неизменном виде и быстрее снижается концентрация в крови, при подкислении мочи – наоборот. При нарушении функции почек действие заметно пролонгируется.

Показания к применению

Лекарственный препарат Фенобарбитал показан к применению у взрослых старше 18 лет по показаниям:

- эпилепсия, за исключением абсансов (Petit mal);
- судороги неэпилептического генеза;
- хорея;
- спастический паралич;
- нарушения сна;
- психомоторное возбуждение;
- тревожные состояния.

Лекарственный препарат Фенобарбитал показан к применению у детей от 3 лет и старше по показанию:

- эпилепсия, за исключением абсансов (Petit mal).

Противопоказания

- гиперчувствительность к фенобарбиталу, другим барбитуратам или к любому из вспомогательных веществ;
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- сахарный диабет;
- I триместр беременности (возможно тератогенное действие);
- период кормления грудью;
- миастения;
- порфирия в анамнезе (возможно усиление симптомов за счет индукции ферментов, ответственных за синтез порфирина);

- алкоголизм, лекарственная и наркотическая зависимость (в том числе в анамнезе);
- выраженная анемия;
- респираторные заболевания с одышкой, обструктивным синдромом;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью

- депрессия и/или суицидальные наклонности;
- бронхиальная астма в анамнезе;
- нарушение функции печени и/или почек;
- гиперкинез;
- гипертиреоз (возможно усиление симптомов, т.к. барбитураты вытесняют тироксин, связанный с белками плазмы);
- гипофункция надпочечников (возможно ослабление системного действия экзогенного и эндогенного гидрокортизона под действием барбитуратов);
- острая или постоянная боль (могут отмечаться парадоксальное возбуждение или могут маскироваться важные симптомы);
- беременность (II-III триместр).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать о потенциальном риске появления пороков развития у плода на фоне применения фенobarбитала и проконсультировать по поводу использования эффективных методов контрацепции.

Женщин репродуктивного возраста необходимо подробно информировать о важности планирования и мониторинга беременности до начала лечения фенobarбиталом. Тот факт, что женщина планирует беременность, является основанием для пересмотра необходимости противэпилептической терапии. Женщин репродуктивного возраста следует информировать о риске и преимуществах применения противэпилептического лечения в течение беременности.

Применение фолатов до и в период беременности может снизить частоту пороков развития нервной трубки детей у женщин с высоким риском. Женщин, не пользующихся средствами контрацепции, следует информировать о целесообразности приема фолиевой кислоты.

Беременность

В доклинических исследованиях было установлено, что фенobarбитал является тератогеном и нейротоксикантом для развивающихся экспериментальных животных.

Риск, связанный с эпилепсией и противэпилептическими препаратами в целом

У детей, рожденных матерями с эпилепсией, принимающими какие-либо противоэpileптические препараты, общий уровень пороков развития примерно в 2-3 раза (около 3 %) выше, чем в целом в популяции. Несмотря на установленный факт повышенной частоты пороков развития у детей, рожденных матерью, получающей противоэpileптическую терапию, соответствующая роль препаратов и самой болезни в возникновении пороков развития формально не установлена. Наиболее часто встречающимися пороками развития являются заячья губа, пороки развития сердечно-сосудистой системы и нервной трубки.

Эпидемиологические исследования допускают связь между приемом противоэpileптических препаратов *in vitro* и риском задержки развития. Повышать этот риск могут многие факторы, включая эпилепсию матери и генетические факторы.

Несмотря на этот потенциальный риск, лечение эпилепсии нельзя прерывать внезапно, поскольку это может вызвать появление припадков, что может иметь серьезные последствия как для матери, так и для плода.

Применение при беременности возможно только по строгим показаниям, при невозможности использования других средств. Прием барбитуратов беременными женщинами является причиной увеличения частоты аномалий плода. Общий риск пороков развития в I триместре беременности повышен, как и в случае с применением других традиционных противоэpileптических средств. Фенобарбитал, по всей видимости, преимущественно вызывает дефекты, связанные с черепно-лицевыми аномалиями, аномалии пальцев, реже заячья губа, волчья пасть. У новорожденных, матери которых принимали фенобарбитал в III триместре беременности, возможно развитие физической зависимости и синдрома «отмены» (есть сообщения о развитии острого синдрома «отмены», проявляющегося в эпилептических припадках и чрезмерной возбудимости сразу после родов или в течение 14 дней у новорожденных, подвергающихся длительному внутриутробному воздействию барбитуратами). Применение фенобарбитала в качестве противосудорожного средства во время беременности может приводить к нарушению свертывания крови (связанного с дефицитом витамина К) у новорожденных, что может вызывать кровотечение в неонатальном периоде (обычно в первые сутки после родов). Применение во время родов может вызвать угнетение дыхания у новорожденного, особенно недоношенного (в связи с недоразвитием функции печени).

Для раннего выявления тератогенных эффектов рекомендуется пренатальный мониторинг (например, ультразвуковое исследование и определение альфа-фетопротеина).

Грудное вскармливание

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (фенобарбитал проникает в грудное молоко и может вызвать угнетение центральной нервной системы у грудных детей).

Фертильность

В исследованиях репродуктивной токсичности фенобарбитала у животных было показано, что пренатальная экспозиция фенобарбитала вызывает значимое, глубокое и долговременное воздействие на репродуктивную функцию потомства: изменяется концентрация половых стероидов, гонадотропных гормонов и эстрогена; уменьшается масса тела, замедляется половое созревание, нарушается эстральный цикл и снижается фертильность во взрослом состоянии. Длительная экспозиция фенобарбитала (перорально) сопровождалась высокими уровнями препарата в плазме крови (40-200 мкг/мл) и приводила к значительному снижению потребления пищи и массы тела беременных самок, снижению массы тела плодов при рождении, а также к анатомическим и биохимическим аномалиям у потомства крыс.

В доклинических исследованиях фенобарбитал не увеличивал частоту аномалий, обусловленных воздействием на сперму самцов, но в одном исследовании у мышей-самцов были зафиксированы сперматогониальные и герминогенные хромосомные аберрации.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Режим дозирования устанавливают строго индивидуально в зависимости от показаний, течения заболевания, переносимости, возраста и др. Лечение необходимо начинать с наименьшей эффективной дозы, соответствующей конкретной форме патологии.

Эпилепсия (все типы припадков за исключением абсансов), судороги неэпилептического генеза, спастический паралич, хорея – по 50-100 мг 2 раза в день.

Психомоторное возбуждение, тревожные состояния – по 30-50 мг 2-3 раза в день.

Нарушения сна – по 100-200 мг за 0,5-1 час до сна.

Максимальная разовая доза – 200 мг, максимальная суточная – 500 мг.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Клиренс фенобарбитала снижен, в связи с чем необходимо снизить дозу. Режим дозирования подбирается индивидуально для каждого пациента, как правило, плазменная концентрация фенобарбитала должна составлять 15-40 мкг/кг (65-170 мкм/л).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек лечение необходимо начинать с меньших доз.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени лечение необходимо начинать с меньших доз.

Дети

Эпилепсия, за исключением абсансов (Petit mal)

Суточная доза – 5-8 мг/кг. Для удобства дозирования рекомендуется использовать фенобарбитал в таблетках с дозировкой 5 мг или 50 мг.

Безопасность и эффективность препарата Фенобарбитал у детей в возрасте 0 до 3 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Согласно данным исследований перорального применения и клинической практики фенобарбитала у человека чаще всего отмечали нежелательные явления со стороны нервной системы и органов чувств, такие как седация и сонливость, однако им придается небольшое значение, поскольку седативный эффект рассматривается как интегральное проявление противосудорожного эффекта. При длительном применении фенобарбитала может развиваться лекарственная зависимость.

Наиболее тяжелыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при применении фенобарбитала, были тяжелые аллергические реакции, в том числе с летальным исходом, а также случаи агранулоцитоза, тромбоцитопении. При длительном применении наблюдали следующие тяжелые нежелательные реакции: мегалобластная анемия, нарушение остеогенеза и развитие рахита, снижение минеральной плотности костей, остеопения, остеопороз и переломы.

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – агранулоцитоз, мегалобластная анемия (при длительном применении), тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, локальные отеки (особенно век, щек или губ), затрудненное дыхание, эксфолиативный дерматит, злокачественная экссудативная*

эритема (синдром Стивенса-Джонсона), возможен летальный исход.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – сонливость, летаргия, головокружение, атаксия, нистагм, парадоксальная реакция (особенно у пожилых и ослабленных пациентов – возбуждение), заторможенность, раздражительность, головная боль, тремор рук, галлюцинации, депрессия, «кошмарные» сновидения, нарушения сна, обморок, угнетение дыхательного центра, нервозность, тревога, гиперкинезия (у детей), нарушение процесса мышления, эффект последствия (астения, ощущение разбитости, вялости, снижение психомоторных реакций и концентрации внимания).

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна – брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – снижение артериального давления.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна – тошнота, рвота, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – при длительном применении – нарушение функции печени (гепатит, холестаз).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: частота неизвестна – при длительном применении – нарушение остеогенеза и развитие рахита, снижение минеральной плотности костей, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, находящихся на длительной терапии.

*Синдром гиперчувствительности к противоэpileптическим препаратам – реакция, которая редко может возникнуть во время терапии противосудорожными препаратами. Синдром может быть потенциально летальным и характеризоваться лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией и другими реакциями, часто со стороны печени. Механизм синдрома не известен. Интервал между первым приемом препарата и возникновением симптомов – обычно 2-3 недели, поступали сообщения о возникновении синдрома после трех и более месяцев приема противосудорожных препаратов. При диагностированном синдроме необходимо прекратить прием препарата и обеспечить необходимую поддерживающую терапию.

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром «отмены»: малые симптомы (в течение 8-12 часов после прекращения применения препарата) – тревога, двигательное беспокойство, мышечные подергивания, дрожание рук, слабость, головокружение, нарушение зрения, тошнота, рвота, нарушение сна, «кошмарные» сновидения, ортостатическая гипотензия; основные симптомы (в течение 16 часов и продолжается до 5 дней) – судороги, галлюцинации; при длительном

применении – лекарственная зависимость (психическая и физическая), нарушение либидо, импотенция. Во избежание развития синдрома «отмены» прекращать лечение следует постепенно.

Дети

В клинических исследованиях у детей после применения фенobarбитала наблюдали гиперкинезию и парадоксальную возбудимость.

Применение фенobarбитала для профилактики фебрильных судорог у детей сопряжено с риском развития поведенческих побочных эффектов: было обнаружено негативное воздействие фенobarбитала на память (зависело от уровня фенobarбитала в плазме крови) и на понимание (зависело от продолжительности лечения), поэтому соотношение польза-риск для профилактики фебрильных судорог у детей является скорее неоптимальным.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы

Симптомы токсического отравления могут не проявляться в течение нескольких часов после приема фенobarбитала. Токсическая доза значительно варьирует. Прием внутрь 1 г вызывает серьезное отравление у взрослых, прием 2-10 г как правило вызывает летальный исход. Терапевтический уровень фенobarбитала в крови человека составляет 5-40 мкг/мл, летальный – 100-200 мкг/мл. Интоксикацию барбитуратами следует дифференцировать с алкогольным опьянением, интоксикацией бромидом, с различными неврологическими расстройствами.

Симптомы острой интоксикации: нистагм, необычные движения глаз, атаксия, выраженные слабость и сонливость, тяжелая спутанность сознания, смазанная речь, возбуждение, головокружение, головная боль, угнетение дыхания, дыхание Чейн-Стокса, ослабление или отсутствие рефлексов, сужение зрачков (при тяжелом отравлении сменяющееся паралитическим расширением), олигурия, тахикардия, гипотензия, гипотермия, цианоз, слабый пульс, холодная и липкая кожа, геморрагии (в точках надавливания), кома. При тяжелом отравлении могут развиваться отек легких, сосудистый коллапс со снижением тонуса периферических сосудов, апноэ, остановка дыхания и сердца; возможен летальный исход. При угрожающей жизни передозировке возможно подавление электрической активности мозга (ЭЭГ может быть «плоской»), которое не должно расцениваться как клиническая смерть, т.к. этот эффект полностью обратим, если

не развились повреждения, связанные с гипоксией. Передозировка может обуславливать развитие таких осложнений как пневмония, аритмия, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность.

Лечение

Лечение острой передозировки: ускорение выведения фенобарбитала и поддержание жизненно важных функций. Для снижения абсорбции (если фенобарбитал не всосался полностью из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)) – индукция рвоты (если пациент в сознании и не утратил рвотный рефлекс) с последующим назначением активированного угля, при этом необходимо принять меры для предупреждения аспирации рвотных масс. Если индукция рвоты противопоказана, необходимо провести промывание желудка. Для ускорения выведения всосавшегося препарата назначают солевые слабительные, проводят форсированный диурез (при сохраненной функции почек), применяют щелочные растворы (для ощелачивания мочи). Проводят мониторинг жизненно важных функций и водного баланса.

Поддерживающие меры: необходимо обеспечение проходимости дыхательных путей, возможно использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и применение кислорода; назначение аналептиков не рекомендуется (при тяжелом отравлении могут ухудшить состояние); поддержание нормального артериального давления (АД) (при гипотензии – применение сосудосуживающих средств) и температуры тела; при необходимости – инфузионная терапия или другие противошоковые меры; следует принять меры для профилактики гипостатической пневмонии (в т.ч. провести физиотерапию в области грудной клетки), пролежней, аспирации и других осложнений; при подозрении на пневмонию – назначение антибиотиков; рекомендуется избегать перегрузки жидкостью или натрием, особенно при нарушении функции сердечно-сосудистой системы. При тяжелых отравлениях, развитии анурии или шока, возможно проведение перитонеального диализа или гемодиализа (во время и после диализа необходимо мониторинг концентрации фенобарбитала в крови).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фенобарбитал является мощным индуктором системы печеночных ферментов, содержащих цитохром Р450 (главным образом изофермент СYP3A4). Индуцирование фенобарбиталом происходит при использовании его в дозах, составляющих всего лишь 60 мг в сутки. Данное его свойство является основой фармакокинетических взаимодействий с другими лекарственными средствами, т.е. фенобарбитал форсирует как свой собственный метаболизм, так и метаболизм многих других препаратов,

подвергаемых биотрансформации в печени. Последние по-разному влияют на действие барбитуратов.

Алкоголь – одновременный прием с алкоголем может приводить к потенцированию угнетающего действия на ЦНС. Те же эффекты наблюдаются и при одновременном приеме с другими депрессантами ЦНС.

Антидепрессанты – включая ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклические антидепрессанты (ТЦА) могут уменьшать противоэпилептическую активность фенobarбитала за счет снижения судорожного порога.

Противоэпилептические средства – плазменные концентрации фенobarбитала повышаются при одновременном приеме с окскарбазепином, фенитоином и вальпроатом натрия. Вигабатрин – имеются данные о снижении плазменной концентрации фенobarбитала.

Нейролептики – одновременное применение аминазина или тиоридазина с фенobarбиталом может приводить к взаимному снижению плазменной концентрации.

Фолиевая кислота – назначение препаратов фолиевой кислоты для лечения дефицита фолиевой кислоты, который может наблюдаться при применении фенobarбитала, вызывает снижение плазменного уровня фенobarбитала, что приводит к недостаточному контролю судорожных приступов у некоторых пациентов.

Мемантин – эффективность фенobarбитала может снижаться.

Метилфенидат – может увеличивать плазменную концентрацию фенobarбитала.

Лекарственные средства на основе зверобоя продырявленного – эффективность фенobarбитала может быть снижена при одновременном применении.

Эффекты фенobarбитала в отношении других лекарственных средств

Фенobarбитал повышает скорость метаболизма следующих препаратов, что приводит к снижению плазменных концентраций:

- *антиаритмические средства* – дизопирамид и хинидин – возможно снижение концентраций, поддерживающих антиаритмический эффект. При назначении или отмене фенobarбитала необходим контроль плазменных концентраций антиаритмических средств. Может потребоваться изменение их режима дозирования;
- *антибактериальные препараты* – левомецетин, доксициклин, метронидазол и рифампицин. Необходимо избегать одновременного применения телитромицина на фоне и в течение 2 недель после приема фенobarбитала;
- *антикоагулянты*;

- *антидепрессанты* – пароксетин, миансерин и трициклические антидепрессанты;
- *противоэпилептические средства* – карбамазепин, ламотриджин, тиагабин, зонисамид, примидон и, возможно, этосуксимид;
- *противогрибковые препараты* – противогрибковое действие гризеофульвина может быть снижено или отсутствовать при одновременном приеме с фенobarбиталом. Фенobarбитал, возможно, снижает плазменные концентрации итраконазола и позаконазола. Не рекомендован совместный прием с вориконазолом;
- *нейролептики* – фенobarбитал, возможно, снижает плазменную концентрацию арипипразола;
- *противовирусные препараты* – фенobarбитал, возможно, снижает плазменные концентрации абакавира, ампренавира, дарунавира, лопинавира, индинавира, нелфинавира, саквинавира;
- *анксиолитики и снотворные* – клоназепам;
- *апрепитант* – фенobarбитал, возможно, снижает концентрацию в плазме апрепитанта;
- *бета-блокаторы* – метопролол, тимолол и, возможно, пропранолол;
- *блокаторы кальциевых каналов* – фенobarбитал приводит к снижению уровня фелодипина, исрадипина, дилтиазема, верапамила, нимодипина и нифедипина, что может потребовать увеличения их доз;
- *сердечные гликозиды* – при одновременном применении с фенobarбиталом концентрация в крови дигитоксина может снизиться в два раза;
- *циклоспорин и такролимус*;
- *кортикостероиды*;
- *цитостатики* – фенobarбитал, возможно, снижает плазменные концентрации этопозида и иринотекана;
- *диуретики* – не рекомендовано одновременное использование фенobarбитала с эплереноном;
- *галоперидол* – плазменные концентрации снижаются примерно вдвое при одновременном применении с фенobarбиталом;
- *антагонисты гормонов* – гестринон и, возможно, торемифен;
- *метадон* – при одновременном применении с фенobarбиталом могут снижаться плазменные концентрации и появляться симптомы отмены, что может потребовать увеличения дозы метадоны;
- *монтелукаст*;
- *эстрогены* – снижение контрацептивного эффекта;

- *прогестагены* – снижение контрацептивного эффекта;
- *теофиллин* – может потребоваться увеличение дозы теофиллина;
- *гормоны щитовидной железы* – может потребоваться увеличение доз гормонов щитовидной железы при гипотиреозе;
- *тиболол*;
- *трописетрон*;
- *витамины* – барбитураты, возможно, увеличивают потребность в витамине D.

Усиливает эффекты натрия оксibuтирата. Совместное применение не рекомендовано. Фенобарбитал может изменять диагностические тесты с цианокобаламином, с метирапоном, фентоламином (ложноположительный тест).

Особые указания

Являясь индуктором микросомальных ферментов печени, фенобарбитал повышает ее дезинтоксикационную функцию, снижает концентрацию билирубина в сыворотке крови.

У пациентов с нарушенной функцией печени фенобарбитал должен применяться в уменьшенной дозе.

Суицидальные мысли и поведение отмечены у пациентов, получавших лечение противоэпилептическими препаратами по ряду показаний. Мета-анализ результатов рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое возрастание риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения данного риска неизвестен, а доступные сведения не исключают возможности его возрастания и в отношении фенобарбитала. Поэтому пациенты должны находиться под наблюдением на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения, в случае необходимости должно быть рекомендовано соответствующее лечение.

Пациенты (а также ухаживающие лица) должны быть предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления суицидальных мыслей или поведения.

Во время лечения следует контролировать функцию печени, почек, общий анализ крови. При длительном лечении необходимо периодическое определение концентрации фолата в крови.

С осторожностью назначают при депрессии (возможно ухудшение состояния, особенно у пациентов пожилого возраста).

Следует иметь в виду, что у людей пожилого возраста и ослабленных пациентов при обычных дозах возможны ажитация, депрессия или спутанность сознания.

Риск возникновения зависимости возрастает при применении больших доз и с увеличением продолжительности приема, а также у пациентов с лекарственной и алкогольной зависимостью в анамнезе. Постоянное применение барбитуратов в дозах, в 3-4 раза превышающих терапевтические, приводит к развитию физической зависимости у 75 % пациентов.

Отмену следует проводить постепенно, путем снижения дозы в течение длительного времени, чтобы уменьшить риск возникновения синдрома «отмены». Внезапное прекращение приема при эпилепсии может вызвать припадок или эпилептический статус. При применении фенobarбитала для лечения эпилепсии рекомендуется мониторинг его концентрации в крови.

При необходимости применения барбитуратов во время родов рекомендуется принимать роды в условиях готовности реанимационного оборудования.

При появлении дерматологических осложнений фенobarбитал следует отменить. Реакции гиперчувствительности чаще встречаются при наличии в анамнезе бронхиальной астмы, крапивницы, ангионевротического отека и др.

При применении фенobarбитала были зарегистрированы опасные для жизни состояния: синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Пациенты должны быть предупреждены о признаках и симптомах данных состояний и тщательно следить за реакциями со стороны кожи. Самый высокий риск для возникновения ССД или ТЭН отмечается в течение первой недели лечения. Если появляются симптомы или признаки ССД или ТЭН (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с пузырями или повреждениями слизистой оболочки), лечение фенobarбиталом должно быть прекращено. Если у пациента в анамнезе развивался ССД при применении фенobarбитала, фенobarбитал не должен назначаться такому пациенту.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит сахарозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать данный лекарственный препарат.

Дети

У детей барбитураты могут вызвать необычное возбуждение, раздражительность, гиперактивность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом следует соблюдать осторожность и предупреждать пациентов об опасности для себя и окружающих при выполнении потенциально опасных

видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора и т.п.).

Форма выпуска

Таблетки 100 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

Препарат подлежит предметно-количественному учету.

В соответствии с правилами хранения психотропных веществ, внесенных в список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод» (ФГУП «ЭНДОФАРМ»)

Юридический адрес: 109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Производство готовой лекарственной формы:

г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»
(ФГУП «ЭНДОФАРМ»)

Россия, 109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский,
ул. Новохоловская, д. 25, стр. 1

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

<http://www.endopharm.ru>