

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Фенобарбитал, 100 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фенобарбитал.

В 1 таблетке содержится: фенобарбитал – 100 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахароза – 8,0 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской и риской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Фенобарбитал показан к применению у:

- Взрослых старше 18 лет по показаниям:
 - лечение и профилактика всех форм эпилепсии, за исключением абсансов (Petit mal);
 - судороги неэпилептического генеза;
 - хорея;
 - спастический паралич;
 - нарушения сна;
 - психомоторное возбуждение;
 - тревога, страх.
- Детей от 3 лет и старше по показанию:
 - лечение и профилактика всех форм эпилепсии, за исключением абсансов (Petit mal).

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования*****Взрослые старше 18 лет***

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, хорей - по 50-100 мг 2 раза в день.

Психомоторное возбуждение, тревога, страх - по 30-50 мг 2-3 раза в день.

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

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

Особые группы пациентов

Дети от 3 лет и старше

Режим дозирования устанавливают строго индивидуально в зависимости от показаний, течения заболевания, переносимости, возраста и др.

Лечение и профилактика всех форм эпилепсии, за исключением абсансов (Petit mal) – 5-8 мг/кг в сутки.

Препарат противопоказан детям до 3-х лет.

Пожилые пациенты

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 нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата (в т.ч. к другим барбитуратам).
- 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.
- Наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или дефицит сахаразы-изомальтазы.
- Детский возраст до 3-х лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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).

Особые указания

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

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

Суицидальные мысли и поведение отмечены у пациентов, получавших лечение противоэpileптическими препаратами по ряду показаний. Мета-анализ результатов рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований противоэpileптических 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 фенobarбитала. Поэтому пациенты должны находиться под наблюдением на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения, в случае необходимости должно быть рекомендовано соответствующее лечение. Пациенты (а также их сиделки) должны быть предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления суицидальных мыслей или поведения.

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

Во время лечения следует контролировать функцию печени, почек, общий анализ 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 больных при обычных дозах возможны агитация, депрессия или спутанность сознания. У детей барбитураты могут вызвать необычное возбуждение, раздражительность, гиперактивность.

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 длительном лечении необходимо периодическое определение концентрации фолата в крови, контроль картины периферической крови, функции печени и почек.

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

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

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 МАО, СИОЗС и ТЦА могут уменьшать противосудорожную активность фенобарбитала за счет снижения судорожного порога.

Противосудорожные средства - плазменные концентрации фенобарбитала повышаются при одновременном приеме с окскарбазепином, фенитоином и вальпроатом натрия. Вигабатрин - имеются данные о снижении плазменной концентрации фенобарбитала.

Нейролептики - одновременное применение аминазина или тиоридазина с фенобарбиталом может приводить к взаимному снижению плазменной концентрации.

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

Мемантин - эффективность фенобарбитала может снижаться.

Метилфенидат - может увеличивать плазменную концентрацию фенобарбитала.

Лекарственные средства на основе зверобоя продырявленного - эффективность фенобарбитала может быть снижена при одновременном применении.

Эффекты фенобарбитала в отношении других лекарственных средств

Фенобарбитал 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 фенобарбитала необходим контроль плазменных концентраций антиаритмических средств. Может понадобиться 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 фенобарбитала;
- *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 фенобарбиталом. Фенобарбитал, возможно, снижает плазменные концентрации итраконазола и позаконазола. Не рекомендован совместный прием с вориконазолом;
- *нейролептики* - фенобарбитал, возможно, снижает плазменную концентрацию арипипразола;
- *противовирусные препараты* – фенобарбитал, возможно, снижает плазменные концентрации абакавира, ампренавира, дарунавира, лопинавира, индинавира, нелфинавира, саквинавира;
- *анксиолитики и снотворные* – клоназепам;
- *аппетитант* – фенобарбитал, возможно, снижает концентрацию в плазме аппетитанта;
- *бета-блокаторы* - метопролол, тимолол и, возможно, пропранолол;
- *блокаторы кальциевых каналов* - фенобарбитал приводит к снижению уровня фелодипина, исрадипина, дилтиазема, верапамила, нимодипина и нифедипина, что может потребовать увеличения их доз;
- *сердечные гликозиды* - при одновременном применении с фенобарбиталом концентрация в крови дигитоксина может снизиться в два раза;
- *циклоспорин и такролимус; кортикостероиды*;
- *цитостатики* – фенобарбитал, возможно, снижает плазменные концентрации этопозида и иринотекана;

- *диуретики* - не рекомендовано одновременное использование фенобарбитала с эплереноном;
- *галоперидол* - плазменные концентрации снижаются примерно вдвое при одновременном применении с фенобарбиталом;
- *антагонисты гормонов* - гестринон и, возможно, торемифен;
- *метадон* - при одновременном применении с фенобарбиталом могут снижаться плазменные концентрации и появляться симптомы отмены, что может потребовать увеличения дозы метадона;
- *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).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Женщин репродуктивного возраста необходимо подробно информировать о важности планирования и мониторинга беременности до начала лечения фенобарбиталом. Тот факт, что женщина планирует беременность, является основанием для пересмотра необходимости противоэпилептической терапии. Женщин репродуктивного возраста следует информировать о риске и преимуществах применения противоэпилептического 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 сред-

ствами 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 противоэпилептическими препаратами в целом

У детей, рожденных матерями с эпилепсией, принимающими какие-либо противоэпилептические 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 противоэпилептическую 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 противоэпилептических 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 противоэпилептических средств. Фенobarбитал, по всей видимости, преимущественно вызывает дефекты, связанные с черепно-лицевыми аномалиями, аномалии пальцев, реже заячья губа, волчья пасть. У новорожденных, матери которых принимали фенobarбитал 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 фенobarбитала 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 неонатальный период (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).

Лактация

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

Фертильность

В исследованиях репродуктивной токсичности фенobarбитала у животных было показано, что пренатальная экспозиция фенobarбитала вызывает значимое, глубокое и длительное 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 фенobarбитала (перорально) сопровождалась высокими уровнями препарата в плазме крови (40 – 200 мкг/мл) и приводила к значительному снижению потребления пищи и веса беременных самок, снижению веса плодов при рождении, а также к анатомическим и биохимическим аномалиям у потомства крыс.

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Согласно данным исследований перорального применения и клинической практики фенobarбитала у человека чаще всего отмечали нежелательные явления со стороны нервной системы и органов чувств, такие как седация и сонливость, однако им придается неболь-

шое 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Классификация частоты возникновения нежелательных реакций согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции при применении фенобарбитала.

Системно-органный класс	очень часто	часто	нечасто	редко	очень редко	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы						агранулоцитоз, мегалобластная анемия (при длительном применении), тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы						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						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, сни-

						жение психомоторных реакций и концентрации внимания)
Нарушения со стороны сердца и сосудов						снижение артериального давления, брадикардия
Желудочно-кишечные нарушения						тошнота, рвота, запор, при длительном применении - нарушение функции печени (гепатит, холестаз)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани						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 ч 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 ч 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 фенобарбиталом следует постепенно.

Дети

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

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

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20, +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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 бромидами, 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 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 analeptиков 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).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противосудорожные 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.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 фенобарбитал 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. Фенобарбитал 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 фенобарбитала в предотвращении всех видов судорог, за исключением абсансов.

Клиническая эффективность и безопасность

Результаты клинических исследований подтвердили, что фенобарбитал является эффективным противосудорожным препаратом. Кроме того, препарат обладает седативными

и снотворными свойствами. В сравнительных рандомизированных клинических исследованиях с участием детей и пожилых пациентов фенобарбитал 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 фенобарбитала. Фенобарбитал 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 фенобарбитала, однако им придается небольшое значение, поскольку седативный эффект рассматривается как интегральное проявление противосудорожного эффекта. При длительном применении препарата возникает лекарственная зависимость.

Для фенобарбитала характерен синдром «отмены», во избежание которого прием препарата следует прекращать постепенно.

Дети

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь фенобарбитал медленно и полностью всасывается в тонком кишечнике, биодоступность - 80 %. Максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 ч 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 ч (в среднем 79 ч), у детей и новорожденных (возраст менее 48 ч) - 60-180 ч, в среднем 110 ч.

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

Биотрансформация

Фенобарбитал индуцирует микросомальные ферменты печени (изоферменты CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7). При применении более 3-5 дней барбитураты стимулируют собственную биотрансформацию (скорость ферментативных реакций может возрастать 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. $T_{1/2}$ – 2-4 дня (у новорожденных до 7 дней). Выводится почками в виде глюкуронидов метаболитов и в неизмененном виде (25-50 %). Экскреция почками зависит от pH мочи: при подщелачивании мочи увеличивается выведение в неизмененном виде и быстрее снижается концентрация в крови, при подкислении - наоборот. При нарушении функции почек действие заметно пролонгируется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Крахмал картофельный

Карбоксиметилкрахмал натрия (примогель)

Тальк

Кальция стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО "Татхимфармпрепараты"

420091, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Беломорская, д. 260

тел.: 8 800 201 98 88, тел./факс: +7 (843) 571-85-58

e-mail: marketing@tatpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО "Татхимфармпрепараты"

420091, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Беломорская, д. 260

тел.: 8 800 201 98 88, тел./факс: +7 (843) 571-85-58

e-mail: marketing@tatpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фенобарбитал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.