

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 1	Producto N° IMED-186	Versión : 1

MONOGRAFIA FARMACOLOGICA

1.- Denominación:

Nombre : Fenobarbital Comprimidos 100 mg

Principio Activo : • Fenobarbital

Forma Farmacéutica : • Comprimidos

2.- Composición:

- **Fenobarbital comprimidos 100 mg.**

Cada comprimido contiene:

Fenobarbital 100 mg

Excipientes c.s.

3.- Fórmula:

Fenobarbital:

Fórmula Global : $C_{12} H_{12} N_2 O_3$

P.M. : 232,24

4.- Categoría

Anticonvulsivante - Sedante-hipnótico.

5.- Indicaciones:

Fenobarbital está indicado en terapias prolongadas anticonvulsivantes para el tratamiento de crisis convulsivas tónico-clónica generalizadas y

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 2	Producto N° IMED-186	Versión : 1

parciales (foco cortical).

También es utilizado en tratamiento y profilaxis de crisis convulsivas febriles.

Otras indicaciones son para la profilaxis y el tratamiento de hiperbilirrubinemia en neonatos. Este es usado para disminuir las concentraciones de bilirrubina en pacientes con hiperbilirrubinemia congénita no hemolítica no conjugada o colestasis crónica intrahepática.

Fenobarbital también es empleado en terapias cortas, para tratar el insomnio; sin embargo, generalmente es reemplazado por benzodiazepinas. Peso si se utiliza, su uso no debe ser prolongado ya que al parecer se pierde la efectividad en la inducción del sueño y su mantención después de 2 semanas o menos de tratamiento.

6.- Posología:

En epilepsia:

- En niños, se requieren dosis mayores por Kg, de fenobarbital, comparada con otros anticonvulsivantes, para asegurar las concentraciones sanguíneas consideradas terapéuticas.
- Varias semanas de terapia pueden ser requeridas para asegurar el máximo efecto antiepiléptico.
- Fenobarbital debe ser retirado lentamente para evitar la precipitación de las crisis o estatus epiléptico.
- Cuando fenobarbital es reemplazado por otro anticonvulsivante, las dosis de Fenobarbital deben ser inicialmente mantenidas y luego reducidas gradualmente, ya que al mismo tiempo, la dosis del

medicamento reemplazante es incrementada gradualmente para mantener el control.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 3	Producto N° IMED-186	Versión : 1

Dosis Usual Adultos:

Anticonvulsivante : 60 a 250 mg al día, como dosis única o dividida.
Hipnótico : 100 a 320 mg al acostarse
Sedante Diario : 30 a 120 mg en 2 ó 3 dosis divididas al día.
Antihipertensivo : 30 a 60 mg 3 veces al día.

Nota: En pacientes geriátricos y debilitados pueden reaccionar a dosis usuales con excitación, confusión o depresión mental. Una disminución de dosis puede ser requerida para estos pacientes.

Dosis pediátrica:

Anticonvulsivante : 1 a 6 mg/Kg de peso corporal al día, en dosis única o dividida.
Hipnótico : Dosis individualizada por el médico.
Sedante : Diario : 2 mg por Kg de peso corporal o 60 mg por m² de superficie corporal 3 veces al día.
Preoperatorio : 1 a 3 mg por Kg de peso corporal.

Antihipertensivo:

Neonatos : 5 a 10 mg por Kg de peso corporal al día por pocos días después del nacimiento.
Niños hasta 12 años de edad : 1 a 4 mg por Kg de peso corporal 3 veces al día.

7.- Farmacología:

Mecanismo de acción:

El mecanismo por el cual, fenobarbital, inhibe las crisis convulsivas, probablemente involucra la potenciación de la inhibición sináptica a través

de una acción en los receptores GABA_A.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 4	Producto N° IMED-186	Versión : 1

La acción de barbitúricos sobre el sistema nervioso central es depresora no selectiva, de manera que puede alterarlo desde la excitación a mediana sedación, hipnosis y coma profundo. En dosis terapéuticas suficientemente altas, barbitúricos inducen anestesia. Estudios recientes han sugerido que los efectos hipnótico-sedantes y anticonvulsivantes de los barbitúricos pueden relacionarse con la habilidad de potenciar y/o imitar la acción inhibitoria en la sinapsis del ácido gamma aminobutírico (GABA).

Los Barbitúricos deprimen la corteza sensorial, disminuyen la actividad motora, alteran la función cerebral y producen somnolencia, sedación e hipnosis. Sin embargo el mecanismo de acción para los efectos hipnóticos-sedantes, no han sido completamente establecidos, los barbitúricos al parecer tienen un efecto particular a nivel del tálamo, donde inhibirían la conducción ascendente en la formación reticular, esto interfiere con la transmisión del impulso a la corteza.

El efecto anticonvulsivante, se cree que los barbitúricos actúan por depresión de la transmisión monosináptica y polisináptica en el SNC. Ellos también elevan el umbral de estimulación eléctrica de la corteza motora.

Por último para el efecto antihiperbilirrubinémico, el fenobarbital baja las concentraciones de bilirrubinemia sérica probablemente por inducción de la glucuronil transferasa, la enzima con la cual se conjuga la bilirrubina.

8.- **Farmacocinética:**

Absorción:

La velocidad de absorción es incrementada si los barbitúricos son administrados bien diluidos o con el estómago vacío.

Distribución:

Fenobarbital, se distribuye menos rápidamente que otros barbitúricos por

su baja o menor solubilidad en lípidos.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 5	Producto N° IMED-186	Versión : 1

Biotransformación:

Primariamente hepática, por el sistema microsomal hepático.

Inicio de acción:

60 minutos o más.

Duración de la acción:

10 a 12 horas.

Unión a proteínas:

Baja a moderada.

9.- Información para su prescripción:

Precauciones:

Visitar regularmente al médico para chequear el progreso durante terapias prolongadas.

Controlar con el médico antes y después de discontinuar las terapias prolongadas; reducir gradualmente las dosis, ya que se pueden presentar síntomas de privación

Eliminar el uso de alcohol u otros depresores del SNC.

Los barbitúricos pueden producir tolerancia y dependencia física con el uso continuo de éstos.

Se deben administrar con precaución, sobre todo en pacientes con depresión mental, tendencias suicidas, o que tienen historia de abuso de drogas.

Pacientes de edad avanzada o debilitados, pueden reaccionar con marcada agitación, depresión o confusión. En algunos pacientes, especialmente

niños producen excitación en vez de depresión.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 6	Producto N° IMED-186	Versión : 1

En pacientes con daño hepático, se deben administrar con precaución e inicialmente con dosis reducida.

Al utilizarlo como anticonvulsivante en terapia prolongada, no debe suprimirse bruscamente, sino en forma gradual.

Precaución si se presentan mareos o adormecimiento.

Contraindicaciones:

Contraindicada en caso de : porfiria aguda, intermitente o matizada.

En casos de pacientes dependientes de drogas o de abusos.

En coma hepático, en dolor agudo o crónico.

En daño respiratorio que involucre disnea u obstrucción, particularmente en estatus asmáticos.

En pacientes con un marcado deterioro de la función hepática, daño respiratorio, como disnea o en evidente obstrucción.

En pacientes hipersensibles a Fenobarbital.

Advertencias:

- No utilizar más medicamento de lo prescrito por el médico por la potencialidad de desarrollar hábito.
- No aumentar la dosis, si el medicamento parece ser menos efectivo luego de las primeras semanas.
- Como anticonvulsivante debe ser usado de acuerdo con la terapia indicada, sin dejar de administrar ninguna dosis.
- El uso de barbitúricos es asociado a un riesgo psicológico y/o dependencia física.

- Puede causar daño mental y/o daño en las habilidades físicas requeridas para la ejecución de tareas peligrosas como conducir un

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 7	Producto N° IMED-186	Versión : 1

auto u operación de maquinaria.

- Alcohol no debe ser consumido mientras se ingiere barbitúricos. El uso concurrente de barbitúricos con otros depresores del SNC (por ejemplo: narcóticos, tranquilizantes y antihistamínicos) puede resultar en adición de efectos depresores de SNC.

Interacciones con otros fármacos:

- Acetaminofeno: El efecto del acetaminofeno puede disminuir cuando se usa conjuntamente a barbitúricos en pacientes que reciben una terapia crónica de barbitúricos y que se produce un incremento del metabolismo resultando una inducción de las enzimas hepáticas microsomales.

Anovulatorios hormonales: pérdida de la eficacia por aumento del metabolismo inducido por fenobarbital

También existe el riesgo de hepatotoxicidad con dosis tóxicas únicas o el uso prolongado de altas dosis de acetaminofeno puede ser incrementado en pacientes alcohólicos o en aquellos que usen inductores hepáticos así como barbitúricos.

- Con Anticoagulantes: fenobarbital disminuye los niveles plasmáticos de anticoagulantes orales (warfarina, acenocumarol, Dicumarol) y causa disminución de la actividad anticoagulante, disminuyendo el tiempo de protrombina.
- Con Corticoides: Barbitúricos modifican el mecanismo de los corticoides exógenos, probablemente por inducción enzimática microsomal hepática.
- Con Griseofulvina: Fenobarbital parece interferir con la absorción

oral, por lo tanto, decrece el nivel sanguíneo.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 8	Producto N° IMED-186	Versión : 1

- Con Doxiciclina: Fenobarbital acorta la vida media de la doxiciclina por un período de hasta dos semanas después de discontinuada la terapia con barbitúricos.
- Fenitoína, Valproato de Sodio, Acido Valproico: Los efectos de barbitúricos en el metabolismo de fenitoína parecen ser variables. Se ha observado un aceleramiento del efecto.
Sodio Valproato y Acido Valproico incrementan los niveles de Fenobarbital.
- Depresores del SNC: El uso concomitante de otros depresores del SNC, incluyendo otros sedantes e hipnóticos, antihistamínicos, tranquilizantes o alcohol, puede producir efectos depresores adicionales.
- Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO) prolongan los efectos de los barbitúricos, probablemente porque inhibe su metabolismo.

Uso en Pediatría:

Algunos niños pueden reaccionar a barbitúricos con excitación paradójica.

Uso en embarazo y lactancia:

Los barbitúricos atraviesan la placenta luego de la dosis oral y/o parenteral. Ellos son distribuidos por todos los tejidos fetales, altas concentraciones son encontradas en la placenta, hígado fetal y cerebro.

Barbitúricos han demostrado ser causantes del incremento de incidencia de anomalías fetales. Riesgos y beneficios deben ser cuidadosamente estudiados cuando el medicamento es requerido en situaciones especiales o en serios desórdenes en los cuales otros medicamentos no son efectivos.

En el primer trimestre e embarazo los barbitúricos pueden causar la dependencia física con síntomas de privación en el neonato. El sufrimiento

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 9	Producto N° IMED-186	Versión : 1

en infantes desde la exposición prolongada en el útero, el síndrome de privación agudo o crisis de hiperirritabilidad se ha presentado desde el nacimiento o tardado en comenzar hasta 14 días.

El uso de fenobarbital como anticonvulsivante, durante el embarazo, se ha asociado a defectos de coagulación en el neonato lo que puede causar sangramiento durante el primer período neonatal (generalmente dentro de las 24 horas luego de nacer).

Además, otro estudio en humanos sugiere que la exposición prenatal al medicamento puede ser asociada con un incremento en la incidencia de tumores cerebrales.

La FDA lo clasifica como un fármaco categoría D en embarazo.

Los barbitúricos son distribuidos en la leche; el uso en madres nodrizas, puede causar una depresión en el SNC del niño.

Pacientes geriátricos pueden reaccionar a las dosis usuales, con excitación, confusión o depresión mental. El riesgo de inducir hipotermia en este tipo de pacientes, se ve aumentado, especialmente con altas dosis o en sobre dosis aguda de barbitúricos. Además, en estos pacientes es más frecuente encontrar una función hepática o renal deteriorada, por lo cual se requiere una reducción de la dosis de barbitúricos.

10.- Reacciones Adversas:

La posibilidad de dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, puede ocurrir raramente como una reacción de hipersensibilidad a barbitúricos.

Si alguna reacción dermatológica se detecta, suspender el medicamento.

Terapias prolongadas de barbitúricos puede ocasionar osteopenia o raquitismo.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 10	Producto N° IMED-186	Versión : 1

También se puede desarrollar dependencia a los barbitúricos, especialmente, luego de emplear altas dosis. Las características de la dependencia son: un fuerte deseo o ansiedad de continuar tomando

barbitúricos, una tendencia a incrementar la dosis, una dependencia psicológica física sobre los efectos del medicamento requiriendo de el para mantener la homeostasis, resultando así en síndrome de abstinencia cuando el barbitúrico es discontinuado. Los síntomas de su retirada tienen relación directa en la farmacocinética del barbitúrico específico y pueden ser severos y pueden causar la muerte.

Aquellos efectos adversos que necesitan de atención médica son:

Incidencia menos frecuente: sensibilidad a barbitúricos (confusión); depresión mental; reacción paradójica.

Rara incidencia: Agranulocitosis; reacción alérgica; dermatitis exfoliativa; alucinaciones; hipotensión o anemia megaloblástica; síndrome de Stevens - Johnson; trombocitopenia.

Con el uso prolongado o crónico: daño hepático; osteopenia o raquitismo.

Aquellos efectos adversos que necesitan atención médica, sólo si continúan o son molestos:

Incidencia más frecuente:

Torpeza o inestabilidad; vértigos o delirios; somnolencia; efecto “resaca”.

Incidencia menos frecuente:

Ansiedad o nerviosismo; constipación; sensación de desmayo; cefalea; irritabilidad; náuseas o vómitos; pesadillas o disturbios en el sueño.

Aquellos que indican síndrome de retirada y necesitan atención

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 11	Producto N° IMED-186	Versión : 1

médica; si ocurren luego de la suspensión del tratamiento:

Síntomas menores: Pueden ocurrir dentro de 8 a 12 horas y generalmente se presentan en la secuencia siguiente:

Ansiedad o inquietud; espasmos musculares; temblor de manos; debilidad; vértigos; problemas en la visión; náuseas; vómitos; disturbios en el sueño, incremento de sueños o pesadillas; hipotensión ortostática (sensación de desmayo; delirios).

Síntomas mayores: Pueden ocurrir dentro de las 16 horas y hasta 5 días.

Convulsiones, alucinaciones.

Nota: La intensidad de los síntomas de retirada declinan gradualmente sobre un período de 15 días.

11.- Información Toxicológica:

Los primeros síntomas aparecen varias horas después de la ingesta tóxica de Fenobarbital.

En general, una dosis oral de 1 g de productos barbitúricos producen serias intoxicaciones en adultos.

La muerte ocurre comúnmente después de ingerir 2 a 10 g de barbitúricos.

Para la sedación, los niveles sanguíneos terapéuticos de Fenobarbital está entre 5 a 40 mcg/ml, y los niveles sanguíneos letales están entre 10 a 200 mcg/ml.

Sobredosis aguda:

Síntomas: Severa confusión; disminución o pérdida de los reflejos; severa somnolencia; fiebre o hipotermia; respiración corta, lenta o disturbios

respiratorios; latidos cardíacos lentos, pérdida del habla, tambaleo, movimientos inusuales de ojos, severa debilidad.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 12	Producto N° IMED-186	Versión : 1

Nota:

En una sobredosis aguda, depresión respiratoria y del SNC puede progresar a respiración tipo Cheyne - Stokes, areflexia, suave contricción de pupilas (en toxicidad severa, las pupilas pueden estar dilatadas), oliguria, taquicardia, baja la temperatura corporal y coma.

Típico síndrome de shock (apnea colapso circulatorio, respiración retenida y muerte) puede ocurrir.

En sobredosis extremas de barbitúricos toda actividad eléctrica en el cerebro puede cesar. En este caso un electroencefalograma puede ser plano, pero esto no necesariamente indica muerte clínica ya que, si no ocurre daño por hipoxia, este efecto es totalmente reversible.

Las complicaciones en sobredosis por barbitúricos, así como: neumonía, edema pulmonar, arritmias cardíacas, daño cardíaco congestivo e insuficiencia renal pueden ocurrir.

Intoxicación crónica:

Severa confusión; irritabilidad; poco criterio; disturbios en el sueño.

Tratamiento de sobredosis:

El tratamiento es primariamente de soporte y consiste en:

- A). Disminuir la absorción: Si el paciente está conciente y no ha perdido los reflejos, puede ser inducida la emesis con jarabe de Ipecuana, se debe tomar precauciones para evitar la aspiración pulmonar de vómitos. Luego se completa con la administración de 30 a 60 gramos de carbón activado en un vaso de agua o sorbitol, para prevenir la absorción y aumentar la excreción.

Si la emesis está contraindicada, lavado gástrico puede ser indicada

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 13	Producto N° IMED-186	Versión : 1

con intubación endotraqueal con el paciente boca abajo.

Carbón activado debe permanecer en el estómago y se puede administrar un catártico salino.

B). Para mejorar la eliminación:

Si la función renal es normal, se puede forzar la diuresis.

Alcalinizando la orina incrementa la excreción renal del Fenobarbital. Sin embargo, la hemodiálisis o hemoperfusión no es recomendada como procedimiento de rutina, sólo puede ser usado en casos severos de intoxicación o si el paciente es anúrico o está en shock.

C). Monitoreo de signos vitales y de balance hidrolítico.

D). Cuidados de soporte:

Se debe mantener una adecuada aireación, con respiración asistida y administración de oxígeno si es necesario.

Se debe mantener la presión sanguínea y temperatura corporal.

Terapia de fluidos y otros tratamientos standard para shock deben ser administrados, si es necesario.

Un vasopresor puede ser requerido si ocurre hipotensión.

Fluidos o sobrecarga de sodio debe ser evitado, especialmente si disminuye estatus cardiovascular.

Fisioterapia de tórax debe ser administrada.

Si se sospecha de neumonía, se deben tomar los cultivos apropiados y dar antibióticos adecuados.

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO - CHILE		GERENCIA INVESTIGACION Y CONTROL DE CALIDAD	
DEPARTAMENTO DESARROLLO			
FENOBARBITAL COMPRIMIDOS 100 mg			
Fecha: Junio 2005	Página: 14	Producto N° IMED-186	Versión : 1

También, se debe tener cuidado y prevenir las neumonías hipostática, por decúbito, por aspiración y otras complicaciones que pueden ocurrir, cuando se alteran los estados de conciencia.

Cuando se sospecha de pacientes que ingieren sobredosis intencionales, se debe derivar a consultas siquiátricas.

Carcinogénesis:

Fenobarbital, estudios en animales han demostrado carcinogénesis en ratas y ratones luego de la administración a lo largo de sus vidas. Esto provocó tumores de células benignas y malignas en el hígado de ratones y benignas en el hígado de las ratas, pero más tardíamente. Un estudio en humanos no provee la evidencia suficiente para decir que Fenobarbital es carcinogénico en humanos.

12.- Bibliografía:

- USP DI : 17th ed. 2004
- THE MERCK INDEX, 12 th 1996.
- AHFS, DRUGS INFORMATION, 1996
- MARTINDALE, The Extra Pharmacopoeia, 30 th Ed. 1996
- PDR, 55th. ed. 2001.