



UNIFENOBARB®
(fenobarbital sódico)

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Solução injetável

200 mg/mL

UNIFENOBARB®

fenobarbital sódico



Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 200 mg/mL: embalagem contendo 5 ampolas de 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR (IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

fenobarbital sódico 218,93 mg*

*Equivalente a 200 mg de fenobarbital

Excipientes: propilenoglicol, álcool etílico, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

O fenobarbital, princípio ativo do UNIFENOBARB, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, indicado em quase todas as formas de epilepsia, exceto em crises de ausência, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão. Ele possui ação protetora contra epilepsia parcial, com ou sem ocorrência de crises secundárias generalizadas, e contra crises mioclônicas. É eficaz como terapia profilática em crises convulsivas causadas por estados febris na infância. Em outros casos, UNIFENOBARB pode ser utilizado como sedativo ou tranquilizante

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

O fenobarbital é um agente eficaz nas convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais. Sua eficácia, a baixa toxicidade e o baixo custo fazem dele um importante agente para esses tipos de epilepsia.¹

Em uma análise prospectiva de 49 pacientes epilépticos, nos quais se iniciou o tratamento com fenobarbital como única terapêutica, seguindo-os por três anos. Concluiu que se obtém controle completo das crises parciais, parciais secundariamente generalizadas e hípnicas em 50 por cento e que, presuntivamente, poderia conseguir-se até 63 por cento quando a dosificação demonstrava estar inferior aos índices esperados e se as doses tivessem sido ajustadas, ao invés de acrescentar-se outras drogas. Nas crises generalizadas primárias obteve-se um controle de 68 por cento e, presuntivamente, poderia se obter até 84 por cento se tivesse sido ajustada a dose.²

Apesar do desenvolvimento de novos fármacos, o fenobarbital ainda tem destaque no tratamento da epilepsia por ser completo, efetivo e apresentar baixo custo. A margem terapêutica relativamente estreita e o risco do desenvolvimento de crises convulsivas, caso a dosagem não esteja adequada, fazem da monitorização terapêutica um procedimento de rotina na conduta do tratamento.³

O fenobarbital fica reservado para casos refratários de crises tônico-clônicas generalizadas primárias e pacientes em que maior grau de sedação é desejado. Em forma injetável, é usado em estado de mal epiléptico. Nesta condição, pacientes idosos foram tratados pela primeira vez em 71,4% com fenobarbital, em 63,0% com lorazepam, em 53,3% com diazepam seguido de fenitoína e em 41,5% com fenitoína. O Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS de 2007 recomenda que seja usado como terapia de segunda linha em estado de mal refratário ao uso inicial com benzodiazepinas, tanto em adultos como em crianças.⁴

Referências Bibliográficas

1. MC NAMORA, J. O. Fármacos eficazes no tratamento das epilepsias. In: Goodman AG, Hardman JG, Limbird LE, organizadores. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 10^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003. Pg. 399 – 399.
2. CAVALLAZZI, Luis Otávio. Início do tratamento da epilepsia com Fenobarbital. ACM: arquivos catarinenses de medicina V. 14(4) p.229-32, 1995. Acesso em in: Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME)
3. PASTORE, Marcela Elisa; OFUCHI, Alessandra Satie; NISHIYAMA, Paula. Monitorização terapêutica de fenobarbital. Acta scientiarum. Health sciences, V.9(2), p. 125-131, 2007. Acesso em in: Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME)
4. WANNMACHER, L. Formulário Terapêutico Estadual - Medicamentos para a atenção primária, VERSAO 2009. Belo Horizonte, MG. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Pg.134. 2009

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O fenobarbital liga-se a um sitio regulador alostérico no receptor GABA-benzodiazepínicos, e intensifica a corrente mediada pelos receptores de GABA ao prolongar a abertura dos canais de Cl⁻. O fenobarbital também bloqueia as respostas excitatórias induzidas pelo glutamato, principalmente aquelas mediadas pela ativação do receptor AMPA. Tanto o aumento da inibição mediada pelo GABA quanto a redução da excitação mediada pelo glutamato são observados como concentrações terapeuticamente relevantes de fenobarbital.

Farmacocinética

Tanto em adultos quanto em crianças, a concentração plasmática máxima ocorre dentro de 4 horas após administração parenteral do fenobarbital, mais rapidamente, portanto, que quando da administração da mesma dose por via oral. Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, e em adultos a ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%. Em crianças, a meia vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos, é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em casos de insuficiência renal ou hepática.

O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno. É metabolizado no fígado a um derivado hidroxilado inativo, que é, em seguida, glicuroconjugado ou sulfocojugado; é excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas:

- porfiria;
- insuficiência respiratória grave;
- insuficiência hepática ou renal grave;
- antecedentes de hipersensibilidade aos barbitúricos ou aos demais componentes da fórmula.

Contraindicações relativas:

Uso de álcool, estroprogestagênicos e progestagênicos (ver item “6. Interações medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

O uso prolongado de fenobarbital pode levar à dependência. Neste caso, a interrupção do tratamento deve ser realizada gradualmente, sob orientação médica. A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivo pode levar ao agravamento de crises convulsivas e crises subentrantes, particularmente em caso de alcoolismo.

Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal ou hepática (monitorização clínica, pois existe risco de encefalopatia hepática), em idosos e em alcoólatras.

O consumo de bebidas alcoólicas é estritamente proibido durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool, até mesmo em medicamentos que o utilizem como excipiente.

Efeitos na capacidade para dirigir e operar máquinas: com a administração deste medicamento, a atenção dos motoristas e das pessoas que operam máquinas é diminuída pelo risco de sonolência diurna.

Efeitos na capacidade para dirigir e operar máquinas

Com a administração deste medicamento, a atenção dos motoristas e das pessoas que operam máquinas é diminuída pelo risco de sonolência diurna.

Gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Riscos relacionados aos anticonvulsivantes: analisando-se todos os medicamentos anticonvulsivantes, demonstrou-se que a taxa total de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres epilépticas tratadas é 2 a 3 vezes (aproximadamente 3%) maior que a taxa normal. Observou-se também maior frequência de malformações congênitas quando o tratamento foi realizado com mais de um medicamento anticonvulsivante, embora a relação entre os vários medicamentos e as malformações ainda não tenha sido estabelecida.

As malformações congênitas mais frequentes são fenda labial e cardiopatias congênitas.

A interrupção abrupta do tratamento antiepileptico pode causar agravamento da doença na mãe com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital:

- em animais: experimentos mostraram que a droga apresenta efeito teratogênico;
- em humanos: os resultados dos diferentes estudos realizados são contraditórios. Contudo, o risco teratogênico da exposição no primeiro trimestre, se existir, é provavelmente muito pequeno.

Desta maneira, todas as gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Durante a gestação, o tratamento antiepileptico eficaz com fenobarbital não deve ser interrompido, exceto sob recomendação médica especializada, levando-se em conta as características individuais da paciente. Conforme a gestação progredir, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital, devido às alterações das concentrações plasmáticas determinadas pelos fenômenos gravídicos. Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item “6. Interações medicamentosas”.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

A administração de fenobarbital à lactante não é recomendada, devido à possibilidade de retardo do crescimento, sedação e dificuldade de sucção que este determina no recém-nascido, no período neonatal imediato.

Pediatria

Em crianças recebendo tratamento com fenobarbital por longos períodos, é necessária a associação de tratamento profilático para raquitismo: vitamina D2 (1.200 a 2.000 UI/dia) ou 25 OH-vitamina D3.

Recém-nascidos: as drogas antiepilepticas, principalmente o fenobarbital, podem causar:

-Em alguns casos: síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas cronicamente com fenobarbital. A administração de 10 a 20 mg/24 h de vitamina K1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg por injeção EV de vitamina K1 ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas contra esta condição.

-Raramente: síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Pacientes idosos

Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de UNIFENOBARB em idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

1) Associações desaconselhadas

- álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Alterações no estado de alerta podem tornar perigosos os atos de dirigir veículos ou operar máquinas, na qual a perda de atenção pode causar acidentes graves. Deve-se evitar até mesmo a ingestão de qualquer quantidade de álcool seja em bebidas ou em medicamentos que o utilizem como excipiente. Esta recomendação é válida enquanto durar o uso do fenobarbital.

- contraceptivos hormonais que contenham estrógenos e progestágenos: ocorre redução do efeito contraceptivo esperado, devido à indução do catabolismo hepático dos hormônios pelo fenobarbital. Aconselha-se, portanto, a adição de outros tipos de métodos contraceptivos, especialmente métodos não hormonais (DIU, etc.) nesta situação.

2) Associações que requerem precaução

a) Medicamentos que provocam aumento dos níveis plasmáticos de fenobarbital com aumento do seus efeitos colaterais, principalmente sedação:

-ácido valpróico, valpromida (inibição do catabolismo hepático; efeito mais comum em crianças);
-progabida (agonista de GABA).

Neste caso recomenda-se monitorização clínico-laboratorial (nível plasmático do fenobarbital) e, se necessário, redução da dose de fenobarbital.

b) Medicamentos que provocam diminuição dos níveis plasmáticos ou da eficácia do fenobarbital com aumento do risco de recorrência das convulsões:

-folatos (ácido fólico e folínico);
-antidepressivos tricíclicos (imipramina, etc.) – precipitam convulsões.

Neste caso recomenda-se monitorização clínico-laboratorial (nível plasmático do fenobarbital) e, se necessário, aumento da dose de fenobarbital.

c) Medicamentos cujos níveis plasmáticos ou eficácia diminuem pela administração concomitante com o fenobarbital, (metabolismo hepático aumentado) ainda que sem evidência clínica desta ocorrência:

-anticoagulantes orais (cumarínicos, etc.)*
-ciclosporina, tacrolimo
-disopiramida*
-doxiciclina
-esteroides (corticosteroides ou mineralocorticoides) – particularmente importante em doença de Addison ou em transplantados
-glucosídeos digitálicos (exceto digoxina)*
-itraconazol
-levotiroxina*
-metadona*
-quinidina*
-xantinas (aminofilina, teofilina)*
-zidovudina

Neste caso recomenda-se monitorização clínico-laboratorial (nível plasmático do medicamento introduzido) e, se necessário, aumento da dose do mesmo para se obter o efeito terapêutico desejado. Por outro lado, deve-se lembrar que ao se interromper o uso do barbitúrico, ocorrerá elevação imediata dos níveis plasmáticos do medicamento associado (ausência de indução enzimática no fígado). Deve-se assim, fazer novos ajustes posológicos.

* Observações:

-nos pacientes sob anticoagulação oral deve-se realizar monitorização regular do tempo de protrombina (TP) durante e imediatamente após o final do tratamento com fenobarbital. Se houver necessidade, deve-se ajustar a dosagem do anticoagulante oral.

-no caso dos cardiotônicos e antiarrítmicos, recomenda-se monitorização clínica e do eletrocardiograma até o ajuste da dose destes medicamentos, de acordo com seu nível plasmático.

-no caso da levotiroxina recomenda-se a monitorização dos níveis sérios de T3 e T4, para adequação da dose do hormônio.

-nos pacientes em uso da metadona, deve-se aumentar a frequência das doses de uma para 2 a 3 vezes ao dia.

3) Associações na qual se deve ter atenção

-beta-bloqueadores (alprenolol, metoprolol e propranolol): diminuição dos níveis séricos destes, com diminuição dos seus efeitos clínicos (devido ao aumento do metabolismo hepático);

-carbamazepina: diminuição dos níveis séricos da carbamazepina e de seus metabólitos, ainda que sem afetar adversamente sua atividade anticonvulsivante;

-outros depressores do sistema nervoso central: a maioria dos antidepressivos, anti-histamínicos H₁, benzodiazepínicos, clonidina e compostos relacionados, hipnóticos, derivados da morfina (analgésicos e antitussígenos), neurolepticos, outros ansiolíticos que não são benzodiazepínicos: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade para dirigir e operar máquinas;

-metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da diidrofolato redutase;

-fenitoína: em pacientes tratados previamente com fenobarbital combinado à fenitoína, níveis plasmáticos aumentados do fenobarbital podem levar a efeitos tóxicos (inibição competitiva do metabolismo);

Podem ocorrer alterações imprevisíveis em caso de tratamento prévio com fenitoína combinada ao fenobarbital:

-os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.

-Em alguns casos, aumento dos níveis plasmáticos da fenitoína (inibição competitiva no metabolismo).

Levar estas interações em consideração, quando da interpretação das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Interferências em exames laboratoriais

O uso de fenobarbital pode resultar em alterações das concentrações de bilirrubina sérica em recém-nascidos, em pacientes com hiperbilirrubinemia não conjugada não hemolítica congênita e em epiléticos; este efeito provavelmente se deve à indução da glucoronil transferase, a enzima responsável pela conjugação da bilirrubina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original

Aspecto físico: solução límpida, incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

Crianças: 3 a 4 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

O conteúdo das ampolas não deve ser diluído em soro fisiológico ou outros líquidos. A posologia deve ser diminuída em pacientes portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e nos alcoólatras. A suspensão do tratamento não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a suspensão completa.

A administração da solução injetável de UNIFENOBARB deve ser realizada por VIA INTRAMUSCULAR.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos descritos abaixo podem ocorrer geralmente após o uso crônico de fenobarbital, principalmente por via oral:

- sonolência no início do dia;
- dificuldade em acordar e às vezes, dificuldade para falar;
- problemas de coordenação e equilíbrio, particularmente em idosos;
- raramente, vertigem com cefaleia;
- reações alérgicas cutâneas (erupções máculo-papulares escarlatiniformes) em 1 a 3% da população, mais comum em adolescentes do que em adultos;
- artralgia (síndrome mão-ombro);
- distúrbios do humor e depressão;
- contractura de Dupuytren;
- membro superior gelado;
- anemia megaloblástica devido à deficiência de ácido fólico;
- osteomalácia e raquitismo;
- hepatotoxicidade;
- agravamento da porfirina;
- teratogenicidade.

A administração por via parenteral pode ocasionar reações agudas como hipotensão, choque, laringoespasma e apneia. Estas reações podem manifestar-se imediatamente ou até vários minutos após a administração parenteral, devido ao intervalo de tempo entre a aplicação e o início dos efeitos sobre o SNC, e suas manifestações clínicas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas na hora seguinte à administração maciça: náusea, vômito, cefaleia, obnubilação, confusão mental e até coma, acompanhado por uma síndrome de características neurovegetativas (bradicinéia irregular, congestão traqueobronquial, hipotensão arterial).

Para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:

- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com oxigenoterapia complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico;
- se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Registro MS – 1.0497.0252

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prefeito Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristovão
Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
23/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2015	Gerado no momento do peticionamento	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2015	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 200 mg/mL