FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Luminal 200 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable al 20% contine 200 mg de fenobarbital, equivalentes a 219 mg de fenobarbital sódico.

Excipiente(s) con efecto conocido

Propilenglicol, etanol (83 mg/ml) y otros excipientes.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la epilepsia: crisis generalizadas tónico-clónicas y crisis parciales simples.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento se utiliza en casos de enfermedad grave, o cuando el tratamiento por vía oral esté contraindicado

La dosis recomendada es:

Adultos:
La dosis de inicio recomendada es de 50-100 mg al día. Esta dosis se debe administrar dividida en 2 dosis diarias. Se puede administrar por vía intramuscular o una vez diluido por vía intravenosa lentamente (ver "Forma de administración").
La dosis se irá adaptando progresivamente hasta la dosis de mantenimiento individual adecuada.
La dosis de mantenimiento recomendada es de 50-250 mg al día.

Población pediátrica:
La dosis de inicio y mantenimiento recomendadas para niños son de 3 a 5 mg por kg de peso corporal al día, pudiéndose administrar en dos dosis diarias. Administrar una vez diluido por vía intravenosa lentamente.
Si el tratamiento se prolonga, se debe instaurar un tratamiento profiláctico contra el raquitismo (ver sección 4.4

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:
Se debe reducir la posología en función de la aparición de efectos adversos. El aclaramiento de fenobarbital disminuye con la edad. Para un correcto ajuste de la dosis, se recomienda realizar un control clínico, con monitorización de los niveles plasmáticos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:
Se podrá administrar únicamente en los casos que sea necesario y siempre ajustando la dosis del medicamento según el grado de insuficiencia renal o hepática. Este tratamiento se aplicará bajo estricto control médico y tras una valoración de los beneficios y riesgos de dicha administración (ver sección 4.4).

Forma de administración

Este medicamento se inyecta por vía intramuscular o bien, una vez diluido, lentamente por vía intravenosa.

Para la administración por vía intravenosa, diluir de 0,25 ml a 1 ml de Luminal inyectable en 10 ml de agua para inyectables. Para la dilución no se debe utilizar otro tipo de disolvente. Esta preparación extemporánea se debe administrar dentro de los 30 minutos siguientes a su dilución. El ritmo de administración no será superior a 50 mg por minuto (niños) ó 60 mg por minuto (adultos). Este medicamento se utiliza sobre todo en casos de enfermedad grave o cuando el tratamiento por vía oral está contraindicado.

Fenobarbital sódico, cuando se administra por vía intravenosa, puede necesitar 15 minutos o más para alcanzar las concentraciones máximas en el cerebro; por lo tanto, es importante emplear la mínima dosificación requerida y esperar a que se desarrolle el efecto anticonvulsivo antes de administrar una segunda dosis, para evitar la posibilidad de depresión grave inducida por barbitúricos.

Ante un uso prolongado, además de una diuresis adecuada, se debe procurar también una defecación regular (laxantes salinos, agua mineral).

No se debe interrumpir el tratamiento con fenobarbital de forma brusca, sino paulatinamente, reduciendo gradualmente la dosis. Ver sección 4.4.

La duración del tratamiento dependerá del curso de la enfermedad.

4.3 Contraindicaciones

Este medicamento no se debe utilizar en las siguientes situaciones:
- Hipersensibilidad a fenobarbital, a barbitúricos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Intoxicación aguda por alcohol.
- Insuficiencia respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.
- Administración simultánea de somníferos o analgésicos.
- Intoxicación por estimulantes o psicofármacos sedantes.
- Antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej. porfiria aguda intermitente, porfiria variegada, porfiria cutánea tardía).
- Administración con atazanavir, saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, dolutregravir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, simeprevir, sofosbuvir. (ver sección 4.5).

Ante la aparición de porfiria hepática latente o manifiesta, trastornos de la función hepática o renal, o bien ante lesiones graves del miocardio, estos preparados solo se deben administrar tras valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio, manteniendo una estricta monitorización del paciente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al comienzo del tratamiento de la epilepsia suele aparecer cansancio que, por lo general, desaparece en el curso del tratamiento. En niños y pacientes de edad avanzada se pueden presentar ocasionalmente estados de excitación paradójica y confusión.

Al igual que con cualquier preparado que contenga barbitúricos, tras una prolongada administración de fenobarbital se puede desarrollar tolerancia y dependencia, tanto psicológica como física.

Fenobarbital se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para estos medicamentos.

Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Cuando se administran barbitúricos por vía intravenosa, se puede producir depresión respiratoria grave, apnea, laringoespasmo, broncoespasmo o hipertensión, especialmente si se administran con demasiada rapidez.

El riesgo de depresión respiratoria se incrementa con el uso concomitante de benzodiacepinas. Se debe tener en cuenta el efecto depresor de fenobarbital sobre la respiración. Se recomienda especial precaución en pacientes con trastornos de la consciencia.

Raramente se observan reacciones de intolerancia (fiebre, alteración de la función hepática, fotosensibilidad, así como reacciones dérmicas graves, como p. ej. dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson), alteraciones hepáticas, renales o de la médula ósea. Si se producen reacciones dermatológicas, se debe interrumpir el tratamiento.

<u>Reacciones adversas cutáneas graves</u>

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, que pueden amenazar la vida del paciente, como el síndrome de Steve Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica crónica (NET), la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociadas al tratamiento con fenobarbital.
Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se debe monitorizar estrechamente. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.
Se debe interrumpir el tratamiento a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea. Los mejores resultados en el manejo del SSJ, NET y DRESS provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de fenobarbital no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Mujeres en edad fértil

Fenobarbital puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 4.6). La exposición prenatal a fenobarbital puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y resultados adversos en el desarrollo de los niños. Fenobarbital no se debe utilizar en mujeres en edad fértil, a menos que se considere que el beneficio potencial supera los riesgos tras la consideración de otras opciones de tratamiento adecuadas. Las mujeres en edad fértil deben ser plenamente informadas del riesgo potencial para el feto si usan fenobarbital durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante 2 meses después de la última dosis (ver sección 4.6) Debido a la inducción enzimática, fenobarbital puede provocar un fracaso del efecto terapéutico de los fármacos anticonceptivos orales que contienen estrógenos y/o progesterona. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen otros métodos anticonceptivos (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Se debe aconsejar a las mujeres que planean un embarazo que consulten con antelación a su médico para que se les proporcione un asesoramiento adecuado y se discutan otras opciones de tratamiento apropiadas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que contacten con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o creen que pueden estar embarazadas mientras están en tratamiento con fenobarbital.

Antes de iniciar el tratamiento con fenobarbital en mujeres en edad fértil, se debe considerar la realización de una prueba de embarazo para descartar el mismo.

Precauciones especiales

Pueden afectar al uso de este medicamento, antecedentes de abuso o dependencia de drogas, signos premonitorios de coma hepático, dolor agudo o crónico, o bien enfermedad respiratoria que implique disnea u obstrucción.

Se debe evitar el uso simultáneo de alcohol o de otros depresores del sistema nervioso central.

Se debe tener precaución si se producen mareos, aturdimiento o somnolencia.

El cese brusco del tratamiento tras un uso prolongado en una persona con dependencia del medicamento puede dar lugar a síntomas de retirada que incluyen delirio, convulsiones y posiblemente muerte.
La medicación se debe retirar gradualmente en los pacientes que están usando dosis excesivas durante largos períodos de tiempo.

Población pediátrica:
Los niños pueden reaccionar a los barbitúricos con excitación paradójica.

Pacientes de edad avanzada:
Estos pacientes pueden reaccionar a las dosis usuales de barbitúricos con excitación, confusión o depresión mental; el riesgo de hipotermia inducida por barbitúricos puede aumentar.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 700 mg de propilenglicol (E-1520) en cada ml.

Si el niño tiene menos de 5 años de edad, consulte a su médico o farmacéutico, en particular si se le han administrado otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol. Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

Este medicamento contiene 83 mg de alcohol (etanol) en cada ml (0,83% p/v). La cantidad en 1 ml de este medicamento es equivalente a menos de 3 ml de cerveza o 1 ml de vino.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado el potente efecto inductor enzimático de fenobarbital, se debe tener en cuenta la posibilidad de interacción clínicamente relevante con numerosos grupos farmacológicos.

- **Alcohol**: la ingestión de alcohol potencia el efecto sedante de fenobarbital. Los cambios en el estado de alerta pueden hacer que conducir o manejar máquinas sea peligroso. Se debe evitar la ingestión de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol. Se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones medicamentosas debidas al alcohol contenido en la solución inyectable de Luminal.
- **Antidepresivos (incluyendo IMAOs, tricíclicos e ISRS): disminuyen el umbral de convulsión, por lo que puede favorecer la aparición de crisis convulsivas generalizadas. Se debe valorar la idoneidad del tratamiento combinado y establecer una estrecha vigilancia clínica y si es necesario, aumentar la dosis anticonvulsivante.**
- **Metadona**: aumento del riesgo de depresión respiratoria, la cual puede ser letal en caso de sobredosis. Además, se puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de metadona con el riesgo de aparición de síndrome de retirada inducido por el metabolismo hepático aumentado de metadona. Se requiere la revisión clínica continua y ajuste de la dosis de metadona.
- **Otros medicamentos depresores del SNC: derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y terapias de reemplazo), benzodiazepinas, ansiolíticos diferentes a las benzodiazepinas (carbamatos, captodiama, etifoxina), hipnóticos, antidepresivos sedantes, neurolépticos, antagonistas de los receptores de la histamina H1 sedantes, antihipertensivos centrales, baclofeno, talidomida: aumento de la depresión central.**

Los cambios en el estado de alerta aumentan los riesgos al conducir o utilizar máquinas.

- **Metotrexato: incremento de la toxicidad hematológica, debido a la inhibición acumulativa de la dihidrofolato reductasa.**
- **Derivados de morfina (analgésicos, antitusivos y terapias de reemplazo), benzodiazepinas:** riesgo incrementado de depresión respiratoria, lo que es potencialmente letal en el caso de una sobredosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efecto de fenobarbital en otros medicamentos

Fenobarbital es un inductor bien caracterizado de enzimas metabolizadoras de medicamentos (citocromos P-450 y UDP glicosiltransferasas) y transportadores (P-gp). Por lo tanto, fenobarbital puede acelerar el metabolismo y/o la eliminación de muchas clases de medicamentos, disminuyendo así su exposición sistémica, lo que puede conducir a una disminución de la eficacia del medicamento concomitante.

Están contraindicadas las siguientes combinaciones (ver sección 4.3):

- **Atazanavir, saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, dolutregravir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, simeprevir, sofosbuvir:** posible reducción de la eficacia.

Combinaciones que exigen precaución, monitorización clínica y/o ajuste del medicamento durante y después de la interrupción de fenobarbital:

- **Ifosfamida**: posible agravación de la neurotoxicidad.
- **Anticoagulantes orales**: disminuye la eficacia. Se requiere realizar monitorización frecuente del tiempo de protrombina y del INR durante el tratamiento combinado. Se debe ajustar la dosis del anticoagulante oral durante el tratamiento con fenobarbital y durante 8 días después de la interrupción del tratamiento.
- **Antiproteasas**: la administración conjunta con amprenavir, indinavir, nelfinavir puede reducir la eficacia de la antiproteasa.
- **Ciclosporina, tacrolimus**: por extrapolación a partir de rifampicina, puede reducir la eficacia durante el tratamiento concomitante. Las concentraciones plasmáticas deben ser monitorizadas.
- **Corticoides (glucocorticoides sistémicos y mineralocorticoides)**: disminución de la eficacia. Las consecuencias de esta situación son particularmente significativas en pacientes con la enfermedad de Addison tratados con hidrocortisona y en el caso de los enfermos trasplantados. Son necesarias las pruebas de laboratorio y una monitorización clínica: se debe ajustar la dosis del corticoesteroide durante el tratamiento con fenobarbital y después de su suspensión.
- **Digitoxina**: disminución de la eficacia de digitoxina. Durante la administración conjunta se deben llevar a cabo la monitorización clínica y ECG, y si es apropiado, evaluar los niveles séricos de digitoxina. Si fuera necesario, se debe ajustar la dosis de digitoxina durante la administración conjunta y después de interrumpir el tratamiento con fenobarbital o prescribir digoxina, ya que este compuesto es metabolizado por el hígado en menor grado.
- **Dihidropiridinas.**
- **Disopiramida:** reducción de la eficacia antiarrítmica. Se recomienda una estrecha monitorización clínica y ECG, y si es conveniente, la evaluación de las concentraciones plasmáticas de disopiramida. Si fuera necesario, ajustar la dosis de disopiramida durante su uso concomitante y después de suspender el tratamiento con fenobarbital.
- **Doxiciclina**.
- **Hormonas tiroideas** (por extrapolación de inductores bien caracterizados): riesgo de hipotiroidismo clínico en pacientes hipotiroideos por aumento del catabolismo de la T3 y de la T4. Por lo tanto, se deben monitorizar las concentraciones séricas de T3 y T4 y adaptar la posología de las hormonas tiroideas, si es necesario, durante la administración conjunta y después del tratamiento con fenobarbital.
- **Hidroquinidina y quinidina:** reducción de la eficacia antiarrítmica. Se debe instaurar monitorización clínica y ECG y se debe valorar la concentración plasmática de quinidina. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis de quinidina durante y después del tratamiento con fenobarbital.
- **Itraconazol**: disminución de la eficacia del itraconazol.
- **Montelukast**: posible disminución de la eficacia de montelukast.
- **Teofilina** (base y sales) y **aminofilina**: se reduce la actividad de la teofilina.
- **Zidovudina** (mediante extrapolación de resultados de rifampicina): posible disminución de la eficacia de zidovudina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- **Estrógenos/progestágenos (no como anticonceptivos)**: disminución de la eficacia de estrógenos/progestágenos.

Otras combinaciones que deben ser tomadas a consideración:

- **Estroprogestágenos y progestágenos (utilizados como contraceptivos)**: reducción de la eficacia del contraceptivo. Se debe considerar el uso de otros métodos anticonceptivos alternativos (ver sección 4.6).
- **Ritonavir, simeprevir, dolutegravir**: posible reducción en la eficacia antiproteasa.
- **Medicamentos anticancerígenos**: el uso concomitante de fenobarbital y medicamentos anticancerígenos metabolizados mediante enzimas (citocromos P-450 y UDP glicosiltransferasas) puede conducir a un riesgo de menor exposición de los medicamentos anticancerígenos.
- **Antiepilépticos: lamotrigina.** El uso concomitante de fenobarbital y lamotrigina puede conducir a la disminución de la eficacia y toxicidad en la sangre como leucopenia y trombocitopenia.
- **Alprenolol, metoprolol y propanolol (beta-bloqueantes):** pueden ver reducidas sus concentraciones plasmáticas, con disminución de su eficacia clínica, por el aumento de su metabolismo hepático. Esto debe tenerse en cuenta para estos beta-bloqueantes, ya que se eliminan principalmente por biotransformación hepática.
- **Carbamazepina: disminución gradual de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y de su metabolito activo, sin cambio aparente en su eficacia anticonvulsivante. Esto se debe tener en cuenta, particularmente cuando se interpretan los resultados de sus concentraciones plasmáticas.**
- **Procarbazina**: se produce un incremento en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (hipereosinofilia, rash) causado por un aumento del metabolismo de procarbazina.
- **Amitriptilina/amitriptilinoxida:** posible reducción de los niveles plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinoxida.
- **Antitrombóticos como apixabán, ticagrelor:** posible disminución de la eficacia.

Efectos de otros medicamentos en fenobarbital:

- **Folatos**: disminuyen las concentraciones plasmáticas y la eficacia de fenobarbital debido al aumento del metabolismo de fenobarbital del cual los folatos son uno de los cofactores. Se debe realizar monitorización clínica y cuando sea apropiado, evaluar los niveles plasmáticos. La dosis de fenobarbital se debe ajustar durante y después del tratamiento con ácido fólico, si es necesario.

Otras interacciones de medicamentos con fenobarbital:

- **Ácido valproico**: inhibe el metabolismo hepático de fenobarbital, por lo que pueden aparecer signos de sobredosis al aumentar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital, particularmente en niños. Además, fenobarbital reduce las concentraciones plasmáticas de ácido valproico e incrementa los metabolitos de ácido valproico y los niveles de amonio debido a una estimulación del metabolismo hepático por fenobarbital. Se requiere una estrecha monitorización clínica y reducir las dosis ante la aparición de los primeros síntomas de sedación. Se deben controlar las concentraciones plasmáticas de los dos agentes anticonvulsivantes. Los pacientes tratados concomitantemente con valproato y fenobarbital se deben monitorizar para detectar signos de hiperamonemia. En la mitad de los casos notificados, la hiperamonemia fue asintomática y no necesariamente da como resultado encefalopatía clínica.
- **Fenitoína**: en pacientes que ya están tratados con fenobarbital, la combinación con fenitoína incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital y puede conducir a síntomas de toxicidad (inhibición competitiva del metabolismo). Puede haber cambios impredecibles en pacientes que ya están tratados con fenobarbital, cuando se combina con fenitoína:
  - Las concentraciones plasmáticas de fenitoína se reducen con mayor frecuencia (metabolismo incrementado), sin que esta reducción afecte de manera adversa a la actividad anticonvulsivante. Después de la interrupción de fenobarbital, pueden aparecer los efectos tóxicos de la fenitoína.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Las concentraciones de fenitoína pueden aumentar en algunos casos (por inhibición competitiva del metabolismo).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con fenobarbital y durante 2 meses después de la última dosis (ver sección 4.4).
Debido a la inducción enzimática, fenobarbital puede provocar un fallo en el efecto terapéutico de los medicamentos anticonceptivos orales que contienen estrógenos y/o progesterona. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen otros métodos anticonceptivos mientras reciben tratamiento con fenobarbital (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas y comprender el riesgo de daño potencial para el feto asociado con el uso de fenobarbital durante el embarazo y la importancia de planificar un embarazo.

Antes de iniciar el tratamiento con fenobarbital en mujeres en edad fértil, debe considerarse la posibilidad de realizar una prueba de embarazo para descartarlo.

Se debe aconsejar a las mujeres que planean un embarazo que consulten previamente con su médico para que se les proporcione asesoramiento médico especializado y se discutan otras opciones de tratamiento apropiadas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

El tratamiento antiepiléptico se debe revisar regular y especialmente cuando la mujer esté planeando quedarse embarazada.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que contacten con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o creen que pueden estar embarazadas mientras están en tratamiento con fenobarbital.

Embarazo:

Riesgo relacionado con los medicamentos antiepilépticos en general

Todas las mujeres en edad fértil en tratamiento con fármacos antiepilépticos, y especialmente las mujeres que planean un embarazo o que están embarazadas, deben recibir asesoramiento médico especializado sobre los riesgos potenciales para el feto causados tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), ya que esto puede dar lugar a convulsiones que podrían tener graves consecuencias para la mujer y el feto.
Siempre que sea posible, se debe usar monoterapia, ya que la terapia con múltiples FAEs podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que el uso en monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Cuando se utiliza en el tercer trimestre del embarazo, pueden aparecer síntomas de impregnación en el neonato, como sedación, hipotonía y trastorno de la succión.

Riesgo asociado con convulsiones
La interrupción brusca del tratamiento antiepiléptico en mujeres embarazadas puede agravar el trastorno en la madre, lo que podría perjudicar al feto.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Riesgo relacionado con fenobarbital
Fenobarbital atraviesa la placenta. (ver sección 5.3)

Malformaciones congénitas

En humanos los estudios disponibles (incluyendo registros, estudios de cohorte y metaanálisis) muestran que la monoterapia con fenobarbital se asocia a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas graves incluyendo labio leporino y paladar hendido y malformaciones cardiovasculares.

También se han notificado casos de otras malformaciones que afectan a diversos sistemas corporales como casos de hipospadias, rasgos dismórficos faciales, efectos sobre el tubo neural, dismorfia craneofacial (microcefalia) y anomalías digitales asociados a la exposición a fenobarbital durante el embarazo.

Datos de un estudio de registro sugieren un aumento del riesgo de que los bebés nazcan pequeños para la edad gestacional o con una longitud corporal reducida, en comparación con la monoterapia con lamotrigina. Datos de los estudios (incluidos registros, estudios de cohortes y metaanálisis) mostraron un riesgo de malformaciones graves aproximadamente de 2 a 3 veces mayor que el riesgo base de malformaciones graves en la población general (que es del 2-3%). El riesgo depende de la dosis; sin embargo, no se ha encontrado ninguna dosis sin riesgo.

Trastornos del desarrollo

Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos a fenobarbital durante el embarazo son contradictorios y los datos sobre los resultados a largo plazo son limitados; sin embargo, se han notificado trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos a fenobarbital durante el embarazo, por lo que el riesgo no se puede excluir. Los estudios preclínicos también han notificado efectos adversos en el neurodesarrollo (ver sección 5.3)

Fenobarbital no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que se considere que el beneficio potencial supera los riesgos y tras considerar otras posibles alternativas terapéuticas.
La mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del uso de fenobarbital durante el embarazo.

Si, tras una reevaluación del tratamiento con fenobarbital, no existen otras alternativas terapéuticas posibles, se utilizará la mínima dosis efectiva de fenobarbital.

Las pacientes en tratamiento con fenobarbital deben ser adecuadamente suplementadas con ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo.

Neonatos**:**

En el recién nacido, los antiepilépticos y especialmente fenobarbital puede provocar:

- En algunos casos, hemorragias en las primeras 24 horas de vida del bebé, si la madre está siendo tratada con el fármaco. Como tratamiento preventivo parece eficaz el administrar a la madre, el mes anterior al alumbramiento, vitamina K1 (10 a 20 mg/día) por vía oral y en el momento del nacimiento, administrar suplementos adecuados (de 1 a 10 mg en inyección IV) al recién nacido.
- El recién nacido cuya madre ha estado usando fenobarbital, puede haber desarrollado un cuadro de dependencia y aparición de un síndrome de abstinencia con convulsiones o hiperreactividad, que pueden ponerse de manifiesto al nacer o de manera tardía, hasta 14 días después.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Raramente, puede también aparecer en el recién nacido un moderado síndrome de retirada (movimientos anormales, dificultades de succión y perturbaciones del metabolismo fosfocálcico y de la mineralización ósea).

Lactancia:
No se aconseja, ya que fenobarbital pasa a la leche materna y una potencial sedación podría conducir a defectos en el reflejo de succión, lo que se puede traducir en una ganancia pobre de peso durante el período inmediato después del nacimiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fenobarbital actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y según la clasificación de órganos y sistemas: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones adversas al fármaco**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, anemia por deficiencia de folato, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	trastornos del comportamiento como agitación o agresividad.
Poco frecuentes	cambios del estado de ánimo, trastornos del sueño/insomnio.
Frecuencia no conocida	dependencia.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	somnolencia (dificultades al despertar, sumadas a veces a problemas en el habla), trastornos cognitivos, deterioro de la memoria.
Poco frecuentes	coordinación anormal y trastornos del equilibrio.
Raras	alteración de la atención.
Frecuencia no conocida	amnesia, discinesia.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	náuseas, vómitos.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	incremento de la gamma-glutamiltransferasa, transaminasas y fosfatasa alcalina en sangre.
Frecuencia no conocida	hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones adversas al fármaco**
Frecuentes	dermatitis alérgica (particularmente erupciones maculopapulares escarlatiniformes o morbiliformes).
Frecuencia no conocida	erupción fija, dermatitis exfoliativa.
Posibles reacciones cutáneas graves incluyendo casos extremadamente raros de Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis exfoliativa, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.4). Se debe tener cuidado cuando se sustituye fenobarbital por fenitoína o carbamazepina, debido a los casos extremadamente raros, de una posible reacción cruzada entre fenobarbital y cualquiera de estos medicamentos.	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	contracturas de Dupuytren.
Poco frecuentes	artralgias (síndrome hombro-mano o reumatismo inducido por fenobarbital).
Frecuencia no conocida	disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con fenobarbital
Trastornos endocrinos	
Frecuencia no conocida	hormonas tiroideas en suero disminuidas.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos (ver sección 4.6)	

El tratamiento se debe suspender si se observan reacciones adversas graves que afectan a la función hepática y/o a la piel o se producen reacciones de hipersensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis aguda se pueden desarrollar los siguientes síntomas: confusión grave, nistagmo de posición terminal, nistagmo en visión frontal, disminución de la atención, reducción de los reflejos, ligera ataxia, ataxia con tendencia a la caída, somnolencia, fiebre, hipotermia, semicoma, depresión respiratoria, latidos cardíacos lentos, habla balbuceante, shock con pupilas dilatadas.

Los síntomas de la toxicidad crónica son: confusión grave, irritabilidad continua, escasa capacidad de raciocinio, problemas para dormir y lesión hepática.

En tratamiento de la sobredosis aguda consiste en:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Mantenimiento de la función respiratoria y circulatoria, desintoxicación, la cual no es urgente ante la ausencia de eflorescencias en decúbito, e implementación de las primeras medidas de urgencia, en general cuando el paciente llega al hospital.
- Lavado gástrico en posición decúbito prono después de la profilaxis con atropina o intubación endotraqueal. Seguidamente, monitorización continua a intervalos mínimos de 1 hora, de la frecuencia cardíaca, respiración, temperatura rectal y tensión arterial.
- La terapia a administrar según la gravedad se especifica en la tabla 1.
- Se puede considerar la aplicación de terapia diurética alcalinizante, hemodiálisis o hemoperfusión.

Advertencia: no administrar adrenalina.

Tabla 1. Tratamiento de la intoxicación por barbitúricos según la gravedad

<table>
<tr><td>Gravedad</td><td>Intoxicación leve.
Capaz de hablar</td><td>Intoxicación leve.
Estupor</td><td>Intoxicación moderadamente grave reactiva a nivel motor</td><td>Intoxicación grave no reactiva</td><td>Intoxicación no reactiva con peligro de muerte.</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Tratamiento</td><td colspan="2" rowspan="2">Permitir dormir <u>bajo observación</u></td><td>Cambio de posición cada 2 horas</td><td colspan="2" rowspan="2">ante volumen de respiración insuficiente (<u>medir</u>): ventilación mecánica asistida monitorizada.</td></tr>
<tr><td>Oxigenoterapia</td></tr>
<tr><td colspan="2">Boca abajo o de lado para dejar libres las vías respiratorias</td><td colspan="2" rowspan="2">Lavado traqueobronquial, intubación, posteriormente, en caso necesario, traqueotomía.</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>En algunos casos intubación</td></tr>
<tr><td colspan="3">ante hipotensión: norefedrina o dopamina en pequeñas dosis</td><td></td><td>Expansores del plasma + dopamina en caso necesario</td></tr>
<tr><td colspan="2">ante retención urinaria: cateterismo</td><td colspan="3">catéter vesical permanente</td></tr>
<tr><td colspan="4">Seguidamente, en caso necesario, tratamiento antibiótico (profilaxis no necesaria)</td><td>antibiótico</td></tr>
<tr><td>alimentación líquida vía oral</td><td colspan="3">Diuresis forzada mediante infusión i.v. lenta</td><td>Si la excreción renal es insuficiente, hemodiálisis o (si es necesario) diálisis peritoneal.</td></tr>
<tr><td>Tratamiento psiquiátrico</td><td colspan="2">No utilizar analépticos</td><td colspan="2">Ante concentraciones elevadas de fármacos inductores del sueño o EEG plano: hemoperfusión.</td></tr>
<tr><td>Controles</td><td colspan="5">Controles continuados de reflejos, frecuencia cardíaca, tensión arterial, tensión venosa, frecuencia y volumen respiratorio, temperatura corporal y volumen de orina.
Diariamente determinación de la hemoglobina o hematocrito, así como controles de los niveles séricos de urea, cloruros, sodio, calcio, SGOT; SGPT y en caso necesario otros parámetros.</td></tr>
</table>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

		Análisis repetidos de los gases sanguíneos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos barbitúricos y derivados, código ATC: N03AA02

Fenobarbital es un barbitúrico, con efectos hipnótico, anticonvulsivantes, y sedante.

Mecanismo de acción

Los barbitúricos actúan como depresores no selectivos del sistema nervioso central y son capaces de producir todos los niveles de alteración del estado anímico del sistema nervioso central, desde excitación hasta sedación ligera, hipnosis y coma profundo. La sobredosis puede producir la muerte. Los barbitúricos son depresores respiratorios y el grado de depresión respiratoria depende de la dosis. Fenobarbital está clasificado como barbitúrico de acción prolongada cuando se administra por vía oral.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Prácticamente el 80 % de fenobarbital administrado por vía oral se absorbe por el tracto digestivo; el pico máximo plasmático aparece a las 8 horas en el adulto y a las 4 horas en el niño. La vida media plasmática es de 50 a 140 h en el adulto y de 40 a 70 h en pacientes pediátricos, estando prolongada en el caso de pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Distribución

Se difunde por todo el organismo, especialmente al cerebro debido a su liposolubilidad. Atraviesa la barrera placentaria y también pasa a la leche materna. Su unión a proteínas plasmáticas es de un 60 % en el niño y ligeramente inferior en el adulto (50 %).

La concentración plasmática para obtener efecto terapéutico es de 15 a 40 µg/ml. Los niveles tóxicos superan los 50 µg /ml.

Eliminación

Parte del fármaco se metaboliza en el hígado y se trasforma en un derivado sulfo o glucuroconjugado. Alrededor del 25 % se elimina por vía renal de forma inalterada.

La farmacocinética de fenobarbital puede verse modificada por la variabilidad interindividual, así como por la administración concomitante de otros antiepilépticos.

En tratamientos combinados es necesario tener en cuenta la capacidad de inducción enzimática de fenobarbital.

Concentración plasmática anticonvulsiva: Concentración plasmática tóxica:	15 – 25 µg/ml ≥ 50 µg/ml
T_{max} oral: T_{max} i.m.: T_{max}i.v. (cerebro):	6 – 18 h 3 – 5 h 20 – 60 min
Semivida plasmática (adultos):	60 – 150 h
Aclaramiento renal:	10 – 40 % no modificado
Absorción:	casi completa tras la administración oral e i.m.
Eliminación diaria:	10 – 20 %
Volumen de distribución adultos:	0,66 – 0,88 l/kg

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Volumen de distribución niños:	0,56 – 0,97 l/kg
Paso a la placenta:	atraviesa la barrera placentaria
Paso a través de la barrera hematoencefálica:	buena penetración en tejido cerebral
Paso a la leche materna:	Concentración en la leche materna: 10 – 45 % de la concentración plasmática
Unión a las proteínas plasmáticas:	40 – 60 %
Diálisis:	Hemodiálisis: si Hemoperfusión: si (la concentración sérica se reduce a la mitad en aproximadamente 2 horas)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios publicados en animales han mostrado efectos teratogénicos (defectos morfológicos) en roedores expuestos a fenobarbital. El paladar hendido se notificó de forma constante en todos los estudios preclínicos, mientras otras malformaciones (por ejemplo, hernia umbilical, espina bífida, exencefalia, exónfalo con costillas fusionadas) se notificaron en estudios individuales.

Además, aunque los datos de los estudios publicados son inconsistentes, la administración de fenobarbital a ratas o ratones durante la gestación o el período posnatal temprano se asoció con efectos adversos en el neurodesarrollo, incluyendo alteraciones en la actividad locomotriz, la cognición y los patrones de aprendizaje, y una disminución de la fertilidad en ratas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Propilenglicol (E-1520),
Etanol,
Hidróxido de sodio,
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 ºC.
Antes de administrar la solución inyectable de Luminal se debe inspeccionar visualmente la presencia de partículas y/o alteraciones del color.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio Clase I.
Envase con 10 ampollas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. 3.905

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11.12.1929
Renovación de la autorización: 01.07.2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento http://www.ema.europa.eu y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios