

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲ §

Phenobarbiton HF, 15 mg, tablete

▲ §

Phenobarbiton HF, 100 mg, tablete

INN: fenobarbital

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Phenobarbiton HF, 15 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži:

fenobarbital 15 mg

Phenobarbiton HF, 100 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži:

fenobarbital 100 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Phenobarbiton HF, 15 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 35 mg laktoza, monohidrata.

Phenobarbiton HF, 100 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 35 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Phenobarbiton HF, 15 mg, tablete – okrugle tablete, ravnih površina, bele boje.

Phenobarbiton HF, 100 mg, tablete – čvrste, okrugle tablete, ravnih površina, bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Fenobarbital je indikovano za lečenje svih oblika epilepsije (osim za apsane napade).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli: 60 – 180 mg pre spavanja.

Deca: 5 – 8 mg/kg/dan.

Stariji: Klirens fenobarbitala je usporen kod starijih. Zbog toga je doza fenobarbitala obično manja kod starijih pacijenata.

Doziranje fenobarbitala treba prilagoditi u skladu sa individualnim potrebama pacijenta. Potrebne koncentracije u plazmi su obično od 15 do 40 mikrograma/mL (65 – 170 mikromol/L).

Način primene

Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na fenobarbital i lekove iz iste terapijske grupe (barbiturati) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Akutna intermitentna porfirija
- Teška respiratorna depresija
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Teško oštećenje funkcije bubrega
- Akutno trovanje alkoholom, sedativima, hipnoticima, analgeticima, psihotropnim stimulansima i drugim depresorima CNS-a.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Fenobarbital se mora primenjivati oprezno i pod strogim nadzorom lekara kod:

- dece (postoji veća mogućnost da na fenobarbital reaguju paradoksalnim razdraženjem),
- starih, senilnih i iscrpljenih pacijenata (postoji veća mogućnost da na fenobarbital reaguju pojavom uzbuđenja, konfuzije ili depresije, a može da bude potrebno i smanjivanje doze zbog oslabljene funkcije jetre ili bubrega),
- pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega*,
- pacijenata sa postojećom bolešću jetre*,
- pacijenata sa bolestima respiratornog sistema (posebno ukoliko su sa pratećom dispneom, opstrukcijom respiratornih puteva, respiratornom depresijom*),
- pacijenata sa teškim oštećenjem miokarda,
- pacijenata koji u istoriji bolesti imaju zloupotrebu lekova, alkoholizam ili druge bolesti zavisnosti,
- pacijenata sa akutnim ili hroničnim bolom, jer fenobarbital može da prikrije simptome ili izazove paradoksalno razdraženje,
- pacijenata sa pozitivnom (porodičnom) anamnezom poremećaja raspoloženja,
- pacijenata sa poremećajem svesti,
- pacijentkinja tokom trudnoće i dojenja, uz pažljivu procenu odnosa koristi i rizika od terapije, jer barbiturati mogu da dovedu do oštećenja ploda (*videti odeljak 4.6*).

* Primena je kontraindikovana ukoliko su ova stanja teška (*videti odeljak 4.3*).

Produžena primena može da dovede do razvoja zavisnosti alkoholno-barbituratnog tipa. Poseban oprez je potreban kod lečenja pacijenata koji u istoriji bolesti imaju zloupotrebu lekova ili alkoholizam.

Da bi se izbegla pojava *rebound* konvulzivnih napada i simptoma obustave primene leka, obustavljanje primene leka se mora vršiti oprezno i postepeno.

Primena fenobarbitala tokom porođaja se ne preporučuje zbog rizika za fetus. U životno-ugrožavajućim situacijama mora se napraviti procena odnosa rizik/korist. Ako se fenobarbital koristi u ovim okolnostima, preporučuje se da bude dostupna oprema za reanimaciju.

Da bi se smanjio rizik od predoziranja ili ispoljavanje neželjenih reakcija, preporučuje se praćenje koncentracije fenobarbitala u serumu.

Fenobarbital može da poveća potrebu za tireoidnim hormonima u hipotireoidizmu. Potrebno je pratiti promene koncentracija tiroidnih hormona kod pacijenata sa hipotireoidizmom, kod kojih se barbiturati uvode u terapiju ili prilikom njihovog obustavljanja (*videti odeljak 4.5*).

Pri dugotrajnoj primeni fenobarbitala preporučuje se istovremeno uzimanje vitamina D i folne kiseline, zbog prevencije osteomalacije i megaloblastične anemije. Zbog mogućeg uticaja fenobarbitala na metabolizam kostiju, treba redovno obavljati odgovarajuće preglede.

U toku lečenja fenobarbitalom ne treba uzimati biljne preparate koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*), jer može doći do smanjenja koncentracije leka u plazmi i samim tim smanjenja kliničkog efekta fenobarbitala.

Tokom lečenja fenobarbitalom mora se izbegavati jako sunčevo zračenje, kako lek može da pojača fotosenzitivnost kože.

Suicidalne ideje i ponašanje

Suicidalne ideje i ponašanje bili su prijavljeni kod pacijenata na terapiji antiepilepticima za različite indikacije. Meta-analiza randomizovanih, placebo kontrolisanih ispitivanja antiepileptika je takođe pokazala malo povećanje suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam nastanka ove pojave nije poznat i postojeći podaci ne isključuju mogućnost njenog javljanja prilikom lečenja fenobarbitalom.

Zbog toga je potrebno pratiti pacijente i u slučaju pojave suicidalnih ideja i ponašanja razmotriti odgovarajuće lečenje. Pacijenti (i osobe koje ih neguju) treba odmah da potraže medicinsku pomoć ukoliko primete ove simptome.

Stevens-Johnson-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

Prilikom primene fenobarbitala prijavljena je pojava životno ugrožavajućih reakcija na koži, kao što su Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN). Pacijente treba savetovati da obrate pažnju na pojavu promena na koži. Najveći rizik za pojavu SJS i TEN je u toku prvih nedelja lečenja.

Ukoliko se jave simptomi i znaci SJS ili TEN (npr. progresivni osip po koži, često sa plikovima ili mukoznim lezijama) lečenje fenobarbitalom treba obustaviti. Najbolji rezultati u lečenju SJS i TEN se postižu ranom dijagnozom i hitnom obustavom suspektnog leka. Rano prekidanje primene leka je povezano sa boljom prognozom.

Ukoliko se kod pacijenta javio SJS ili TEN nakon primene fenobarbitala, fenobarbital se više nikada ne sme koristiti.

Antiepileptični hipersenzitivni sindrom

Antiepileptični hipersenzitivni sindrom (AHS) predstavlja lekom izazvano, idiosinkratsko neželjeno dejstvo koje se može ispoljiti kod nekih pacijenata na antikonvulzivnoj terapiji (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili lamotrigin). Karakteriše ga groznica (povišena telesna temperatura), osip na koži, limfadenopatija, otok lica, poremećaj funkcije jetre i poremećaj hematopoeznog sistema i obično nastupa u prva dva meseca terapije. Ovaj sindrom može imati različitu kliničku sliku i u nekim slučajevima može da dovede do razvoja diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK) i insuficijencije većeg broja organa. Rani znakovi preosetljivosti (npr. groznica i limfadenopatija) mogu se javiti bez propratnih reakcija na koži. Ako se kod pacijenta jave takvi simptomi, treba ga odmah pregledati i lek isključiti iz terapije, sve dok se eventualno ne ustanovi drugi uzrok navedenih reakcija. Akutni poremećaji jetre, kao što su insuficijencija, žutica, uvećanje jetre i povećane vrednosti transaminaza u krvi, prijavljeni su retko kod AHS-a. Uticaj na jetru može biti prolazan, ali prijavljeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave znakova akutnog oštećenja funkcije jetre, treba odmah prekinuti terapiju fenobarbitalom i ne uvoditi je ponovo.

Žene u reproduktivnom periodu

Fenobarbital može uzrokovati malformacije fetusa kada se primenjuje u trudnoći. Prenatalna izloženost fenobarbitalu može da poveća rizik kongenitalnih malformacija oko 2 do 3 puta (*videti odeljak 4.6*).

Fenobarbital ne sme da se primenjuje kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako se, nakon razmatranja drugih mogućnosti lečenja, ne proceni da potencijalna korist nadmašuje rizik. Žene u reproduktivnom periodu treba da budu u potpunosti informisane o potencijalnom riziku za fetus povezanim sa upotrebom fenobarbitala tokom trudnoće.

Pre početka lečenja fenobarbitalom kod žena u reproduktivnom periodu treba razmotriti testiranje na trudnoću kako bi se isključila trudnoća.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste veoma efektivnu kontracepciju tokom lečenja i 2 meseca nakon primene poslednje doze. S obzirom da je fenobarbital induktor hepatičnih enzima, njegova primena može dovesti do smanjene efikasnosti oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen i/ili progesteron. Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste druge metode kontracepcije (*videti odeljke 4.5 i 4.6*).

Žene koje planiraju trudnoću trebalo bi da se unapred posavetuju sa svojim lekarom o drugim odgovarajućim mogućnostima lečenja pre eventualnog začeća i pre prestanka primene kontracepcije.

Žene u reproduktivnom periodu koje su na terapiji fenobarbitalom treba odmah da se jave svom lekaru ako zatrudne ili sumnjaju da su trudne.

Lek Phenobarbiton HF sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaji drugih lekova na fenobarbital:

- Alkohol - istovremena primena sa alkoholom može da dovede do pojačanja depresornog dejstva na CNS. Ovaj uticaj se javlja i kod istovremene primene drugih depresora CNS-a.
- Antidepresivi – MAOI, SSRI i triciklični anidepresivi, mogu da antagonizuju antiepileptično dejstvo fenobarbitala smanjenjem praga za konvulzije.
- Antiepileptici – koncentracije fenobarbitala u plazmi se povećavaju kod istovremene primene sa okskarbazepinom, fenitoinom i natrijum-valproatom. Pacijente koji su istovremeno na terapiji valproatom i fenobarbitalom bi trebalo pratiti zbog mogućeg ispoljavanja znakova hiperamonemije. Kod polovine prijavljenih slučajeva hiperamonemija je bila asimptomatska i nije nužno dovodila do kliničke encefalopatije.
Vigabatrin verovatno smanjuje koncentracije fenobarbitala u plazmi.
- Antipsihotici- istovremena primena hlorpromazina i tioridazina sa fenobarbitalom smanjuje koncentracije oba leka.
- Folna kiselina- ukoliko se suplementi folne kiseline daju za lečenje deficita folata, koji može biti uzrokovan primenom fenobarbitala, koncentracija fenobarbitala u plazmi može da se smanji, što dovodi do smanjenja kontrole napada kod nekih pacijenata (*videti odeljak 4.6*).
- Memantin – može da smanji efekat fenobarbitala.
- Metilfenidat - može da poveća koncentraciju fenobarbitala u plazmi.
- Kantarion (*Hypericum perforatum*) – efekat fenobarbitala može da bude smanjen kod istovremene primene biljnih preparata koji sadrže kantarion. Ovaj efekat je posledica toga što kantarion ubrzava enzime koji metabolišu lekove. Zbog toga, biljne preparate koji sadrže kantarion ne treba uzimati istovremeno sa fenobarbitalom. Efekat indukcije može da perzistira najmanje 2 nedelje nakon prekida primene kantariona. Ukoliko pacijent već uzima kantarion treba proveriti koncentraciju antiepileptika u plazmi i prekinuti primenu kantariona. Koncentracija antiepileptika može da se poveća nakon prekida primene kantariona, i zbog toga može biti potrebno podešavanje doze.

Uticaj fenobarbitala na druge lekove:

Fenobarbital ubrzava metabolizam i samim tim smanjuje koncentracije u plazmi sledećih lekova:

- Antiaritmika - dizopiramid i hinidin - moguće je smanjeno dejstvo antiaritmika. Treba pratiti koncentracije antiaritmika u plazmi ukoliko se fenobarbital uvodi ili povlači iz terapije. Može biti potrebna korekcija doze.
- Antibiotika - hloramfenikol, doksiciklin, metronidazol i rifampicin. Treba izbegavati istovremenu primenu telitromicina u toku terapije i 2 nedelje nakon prekida lečenja fenobarbitalom.
- Antikoagulanasa.
- Antidepresiva - paroksetin, mianserin i triciklični antidepresivi.
- Antiepileptika - karbamazepin, lamotrigin, tiagabin, zonisamid, primidon i verovatno etosuksimid.
- Antimikotika - efekat grizeofulvina može biti smanjen ili čak poništen kod istovremene primene sa fenobarbitalom. Fenobarbital verovatno smanjuje koncentracije itrakonazola i posakonazola u plazmi. Treba izbegavati istovremenu primenu sa vorikonazolom.
- Antipsihotika - fenobarbital verovatno smanjuje koncentraciju aripiprazola; haloperidol – koncentracije u plazmi su prepolovljene kod istovremene primene sa fenobarbitalom.
- Antivirotika - fenobarbital verovatno smanjuje koncentraciju abakavira, amprenavira, darunavira, lopinavira, indinavira, nelfinavira, sakvinavira.
- Anksiolitika i hipnotika-klonazepam.
- Aprepitanta - fenobarbital verovatno smanjuje koncentracije aprepitanta u plazmi.
- Beta-blokatora - metoprolol, timolol i verovatno propranolol.
- Blokatora kalcijumskih kanala – fenobarbital smanjuje koncentraciju felodipina, izradipina, diltiazema, verapamila, nimodipina i nifedipina, zato može biti potrebno povećanje doze.
- Glikozida digitalisa – koncentracije digitoksina u krvi mogu biti dvostruko manje kod istovremene primene fenobarbitala.
- Ciklosporina ili takrolimusa.
- Kortikosteroida.
- Citotoksičnih lekova – fenobarbital verovatno smanjuje koncentraciju u plazmi etopozida i irinotekana.
- Diuretika – treba izbegavati istovremenu primenu sa eplerenonom.
- Hormonskih antagonista – gestrinon i verovatno toremifen.
- Metadona – koncentracije u plazmi mogu biti manje kod istovremene primene sa fenobarbitalom; prijavljeni su simptomi obustave kod pacijenata na metadonu nakon uvođenja fenobarbitala. Može biti potrebno povećanje doze metadona.
- Montelukasta.
- Estrogena, progesterona; smanjenje kontraceptivnog efekta.
- Natrijum oksibata – pojačanje efekta- izbegavati istovremenu primenu.
- Teofilina – može biti potrebno povećanje doze teofilina.
- Tireoidnih hormona – fenobarbital može da poveća potrebu za tireoidnim hormonima u hipotireoidizmu (potrebno je pratiti promene koncentracije tireoidnih hormona kod pacijenata sa hipotireoidizmom, kod kojih se barbiturati uvode u terapiju ili prilikom njihovog obustavljanja).
- Tibolona.
- Tropisetrona.
- Vitamina – barbiturati verovatno povećavaju potrebu za vitaminom D.
- Paracetamola – primena barbiturata, kao i drugih antiepileptika koji indukuju enzime, može da pojača metabolizam paracetamola i oslabi njegov efekat. Prijavljeni su izolovani slučajevi hepatotoksičnosti kod pacijenata koji su uzimali fenobarbital, fenitoin ili karbamazepin nakon uzimanja paracetamola.

Fenobarbital može uticati na neke laboratorijske testove, kao što je metiraponski test, fentolaminski testovi ili testove za određivanje koncentracije bilirubina u serumu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija

Fenobarbital ne sme da se primenjuje kod žena u reproduktivnom periodu osim ako se ne proceni da potencijalna korist nadmašuje rizik, nakon razmatranja drugih mogućnosti lečenja.

Pre početka lečenja fenobarbitalom kod žena u reproduktivnom periodu treba razmotriti testiranje na trudnoću kako bi se isključila trudnoća.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste veoma efektivnu kontracepciju tokom lečenja i 2 meseca nakon primene poslednje doze. S obzirom da je fenobarbital induktor hepatičnih enzima, njegova primena može dovesti do smanjene efikasnosti oralnih kontraceptiva koji sadrže estrogen i/ili progesteron. Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da koriste druge metode kontracepcije, npr. dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući metodu barijere, oralni kontraceptiv koji sadrži velike doze estrogena ili nehormonski intrauterini uređaj (*videti odeljak 4.5*).

Žene u reproduktivnom periodu treba da budu informisane i da razumeju rizik od moguće štete za fetus koja je povezana sa primenom fenobarbitala tokom trudnoće, kao i važnosti planiranja trudnoće.

Žene koje planiraju trudnoću trebalo bi upozoriti da se prethodno posavetuju sa svojim lekarom kako bi se mogao obezbediti savet lekara specijaliste kako bi se razgovaralo o drugim odgovarajućim mogućnostima lečenja pre eventualnog začeća i pre prestanka primene kontracepcije.

Terapiju antiepilepticima treba redovno preispitivati, posebno kod žena koje planiraju trudnoću.

Žene u reproduktivnom periodu koje su na terapiji fenobarbitalom treba odmah da se jave svom lekaru ako zatrudne ili sumnjaju da su trudne.

Trudnoća

Rizici koji se odnose na antiepileptičke lekove generalno

Savet lekara specijaliste o mogućim rizicima za fetus koje prouzrokuju epileptični napadi i lečenje epilepsije potrebno je dati svim ženama u reproduktivnom periodu koje uzimaju antiepileptične lekove, a posebno ženama koje planiraju trudnoću i trudnicama.

Treba izbegavati nagli prekid terapije antiepileptičkim lekovima, jer to može dovesti do epileptičkih napada koji bi mogli imati ozbiljne posledice za ženu i nerođeno dete.

Za lečenje epilepsije u trudnoći poželjna je monoterapija kad god je to moguće jer bi terapija sa više antiepileptika mogla biti povezana sa većim rizikom od kongenitalnih malformacija nego monoterapija, zavisno od primenjenih antiepileptika.

Rizici povezani sa primenom fenobarbitala

Fenobarbital prolazi kroz placentu. Studije na životinjama (podaci iz literature) su pokazale reproduktivnu toksičnost kod glodara (*videti odeljak 5.3*).

Podaci iz metaanalize i opservacijskih studija pokazali su da je rizik od velikih malformacija oko 2 do 3 puta veći u odnosu na osnovni rizik od velikih malformacija u opštoj populaciji (koji iznosi 2-3%). Rizik zavisi od

doze; međutim, nije utvrđeno da je ijedna doza bez rizika. Monoterapija fenobarbitalom povezana je sa povećanim rizikom od velikih kongenitalnih malformacija, uključujući rascjep usne i nepca i kardiovaskularne malformacije. Takođe, zabeležene su i druge malformacije koje obuhvataju različite sisteme organa uključujući slučajeve hipospadije, dismorfne crte lica, defekte neuralne cevi, kraniofacijalnu dismorfiju (mikrocefaliju) i abnormalnosti prstiju.

Podaci iz ispitivanja na osnovu registra ukazuju na povećani rizik od rađanja male novorođenčadi za taj gestacijski period ili sa smanjenom dužnom tela, u poređenju sa monoterapijom lamotriginom.

Zabeleženi su neurorazvojni poremećaji kod dece koja su bila izložena fenobarbitalu tokom trudnoće. Rezultati iz studija koji se odnose na rizik od neurorazvojnih poremećaja kod dece izložene fenobarbitalu tokom trudnoće su kontradiktorni, a rizik se ne može isključiti. Pretkliničke studije su takođe prijavile štetne efekte na neurološki razvoj (*videti odeljak 5.3*).

Fenobarbital se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ako se ne proceni da potencijalna korist nadmašuje rizike, nakon razmatranja drugih mogućnosti lečenja.

Ako se nakon ponovne procene lečenja fenobarbitalom pokaže da nijedna druga terapijska opcija nije odgovarajuća, trebalo bi primeniti najmanju efikasnu dozu fenobarbitala. Žena treba da bude u potpunosti informisana i da razume rizike vezane za primenu fenobarbitala tokom trudnoće.

Kada se koristi u trećem trimestru trudnoće, kod novorođenčadi se mogu pojaviti simptomi obustave, uključujući sedaciju, hipotoniju i poremećaj sisanja.

Pacijentkinje koje uzimaju fenobarbital treba da dobijaju adekvatnu nadoknadu folne kiseline pre i u toku trudnoće (*videti odeljak 4.5*). Adekvatnim unosom folne kiseline u trudnoći smanjuje se rizik od defekta nervne cevi ploda.

Neonatalna hemoragija može da se javi usled smanjenja fetalnih rezervi vitamina K1, pa se preporučuje profilaktička primena vitamina K1 kod trudnica pre porođaja, kao i kod novorođenčeta odmah nakon porođaja. Novorođenče se mora pratiti radi uočavanja znakova hemoragije.

Dojenje

Fenobarbital se izlučuje u majčino mleko. Iako je rizik od sedacije kod odojčeta verovatno mali, dojenje se ne preporučuje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Fenobarbital snažno utiče na psihofizičke sposobnosti. Za vreme terapije ovim lekom zabranjeno je upravljati vozilima i rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva klasifikovana su po klasama sistema organa i rangirana po učestalosti, koristeći sledeću konvenciju: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

- povremena: megaloblastna anemija (zbog deficita folata);
- retka: agranulocitoza, aplastična anemija i makrocitna anemija, trombocitopenija.

Poremećaji imunskog sistema:

- povremena: antiepileptični hipersenzitivni sindrom (AHS), koji može da obuhvata, ali nije ograničen na, sledeće simptome: groznica (povišena telesna temperatura), osip na koži, limfadenopatija, limfocitoza, leukocitoza, eozinofilija, poremećaj hematopoeznog sistema, poremećaj funkcije jetre i drugih organa, kao što su bubrezi i respiratorni sistem, što može da ugrozi život (*videti odeljak 4.4*).

Psijatrijski poremećaji:

- veoma česta: kognitivni poremećaji, konfuzija;
- česta: paradoksalne reakcije neuobičajenog uzbuđenja, razdraženja i hiperekscitabilnost naročito kod dece i starijih pacijenata,
- povremena: depresivni poremećaji,
- nepoznata učestalost: psihički poremećaji, halucinacije, poremećaji ponašanja, nervoza, nesanica, pospanost, noćne more, letargija.

Suicidalne ideje i ponašanje bili su prijavljeni kod pacijenata na terapiji antiepilepticima za različite indikacije (*videti odeljak 4.4*).

Poremećaji nervnog sistema:

- veoma česta sedacija, omaglica, vrtoglavica, nesvestica, glavobolja, hiperkinezija, ataksija,
- nepoznata učestalost: omamljenost, somnolencija, agitacija, rezidualna sedacija, nistagmus.

Vaskularni poremećaji:

- povremena: poremećaji cirkulacije sa hipotenzijom koji vode do šoka.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

- nepoznata učestalost: hipoventilacija, respiratorna depresija, laringospazam, bronhospazam.

Gastrointestinalni poremećaji:

- povremena: mučnina, povraćanje, konstipacija, epigastrični bol.

Hepatobilijarni poremećaji:

- povremena: oštećenje funkcije jetre
- nepoznata učestalost: hepatitis,olestaza.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

- veoma retka: teške reakcije na koži: eksfolijativni dermatitis, *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (*videti odeljak 4.4*),
- nepoznata učestalost: alergijske kožne reakcije (makulopapularni morbiliformni ili skarlatiniformni osip), *pemphigus vulgaris*.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

- veoma retka: *Dupuytren-ova* kontraktura (uglavnom se javlja obostrano, često praćena zadebljanjem zglobova prstiju i pojačanim stvaranjem vezivnog tkiva na tabanima), humeroskapularni periartritis ("zamrznuto rame")
- nepoznata učestalost: osteomalacija, rahitis.

Prijavljeni su slučajevi smanjenja mineralne gustine kostiju, osteopenije, osteopoze i preloma kostiju kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji fenobarbitalom. Nije poznat tačan mehanizam uticaja fenobarbitala na metabolizam kostiju.

Poremećaj bubrega i urinarnog sistema:

- povremena: oštećenje funkcije bubrega.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

- veoma česta: seksualna disfunkcija (smanjenje libida, impotencija).

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

- veoma česta: umor, pospanost, slabost, produženo vreme reagovanja.

Ispitivanja:

- nepoznata učestalost: smanjenje vrednosti tireoidnih hormona u serumu (naročito pri kombinovanoj terapiji sa drugim antiepilepticima), smanjenje koncentracije folne kiseline.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci toksičnosti:

Pospanost, dizatrija, ataksija, nistagmus, dezinhibicija, koma, hiporefleksija, hipotenzija, hipotermija, respiratorna depresija i kardiovaskularni kolaps. Trajanje i dubina cerebralne depresije varira u zavisnosti od doze i tolerancije pacijenta.

Terapija:

Supportivne mere mogu biti dovoljne ukoliko su simptomi predoziranja blagi. Ukoliko je prekomerna doza uzeta unutar 4 sata oralnim putem, kod odrasle osobe može biti od pomoći gastrolavaža. Primarni cilj lečenja je da se održe vitalne funkcije, respiracija, kardiovaskularne i renalne funkcije i balans elektrolita, dok se veći deo leka metaboliše preko enzima jetre. Kod očuvane bubrežne funkcije, forsirana alkalna diureza (pH urina treba da se održava oko 8 intravenskom infuzijom) može dovesti do povećanja izlučivanja leka preko bubrega. Hemoperfuzija sa aktivnim ugljem je terapija izbora kod većine pacijenata sa teškim trovanjem barbituratima, kod kojih ne dolazi do poboljšanja ili čije se stanje pogoršava uprkos adekvatnoj suportivnoj terapiji.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiepileptici; barbiturati i derivati

ATC šifra: N03AA02

Fenobarbital je barbiturat sa dugotrajnim dejstvom, koji se zbog svog depresivnog efekta na motorni korteks, koristi za lečenje epilepsije.

Fenobarbital ima široko depresivno dejstvo na cerebralnu funkciju. On ima sedativno dejstvo i izvesno protektivno delovanje kod svih tipova parcijalne i generalizovane epilepsije kod ljudi, osim kod apsans napada. Fenobarbital je takođe efikasan u prevenciji napada kod odgovarajućih eksperimentalnih životinjskih modela za epilepsiju. U različitim studijama fenobarbital nije pokazao konzistentne efekte u supresiji eksperimentalnih epileptičnih fokusa i naknadnih pražnjenja, ali je inhibirao sinaptičku transmisiju najmanje u kičmenoj moždini. Pretpostavljeni mehanizam delovanja leka je produžavanje otvorenog stanja Cl-jonskih kanala na postsinaptičkoj membrani neurona. Ovo dovodi do hiperpolarizacije membrane i sprečavanja širenja nervnog impulsa. Osim toga, fenobarbital smanjuje intraneuronalnu koncentraciju Na^+ i inhibira influks Ca^{2+} u depolarizovane sinaptosome.

Fenobarbital povećava koncentraciju serotonina u mozgu i inhibira preuzimanje noradrenalina u sinaptosome. Ovi dodatni biohemijski mehanizmi doprinose antikonvulzivnom dejstvu leka.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Fenobarbital se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, iako je relativno nerastvorljiv u lipidima; maksimalne koncentracije u plazmi postižu se približno 2 sata nakon oralne primene.

Distribucija

Za proteine plazme se vezuje 45 - 60% primenjene doze fenobarbitala. Fenobarbital prolazi placentalnu barijeru i distribuira u mleko.

Metabolizam

Poluvreme eliminacije je između 75 i 120 sati kod odraslih, ali je značajno produženo kod novorođenčadi i kraće (oko 21 - 75 sati) kod dece. Postoje značajne interindividualne varijacije u kinetici fenobarbitala. Fenobarbital se samo delimično metaboliše u jetri.

Izlučivanje

Pri uobičajenom pH urina oko 25% doze se izlučuje nepromenjeno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Objavljene studije pokazale su postojanje teratogenog efekta (morfološki defekti) kod glodara izloženih fenobarbitalu. Rascep nepca je registrovan u svim pretkliničkim studijama, ali su prijavljene i druge malformacije (npr. pupčana kila, spina bifida, eksencefalija, omfalokela uz srasla rebra) u pojedinačnim studijama ili vrstama.

Osim toga, iako su podaci iz objavljenih studija nedosledni, fenobarbital davan pacovima/miševima tokom gestacije ili u ranom postnatalnom periodu, bio je povezan sa štetnim efektima na neurorazvoj, uključujući promene u lokomotornoj aktivnosti, kao i obrascima spoznaje i učenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Phenobarbiton HF, 15 mg, tablete:

Laktoza, monohidrat;

Skrob, kukuruzni;

Skrob, krompirov;

Talk;

Magnezijum-stearat;

Želatin.

Phenobarbiton HF, 100 mg, tablete:

Laktoza, monohidrat;

Skrob, kukuruzni;

Talk;

Magnezijum-stearat;

Želatin.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/AL folije sa 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Phenobarbiton HF, 15 mg, tablete: 000024957 2024

Phenobarbiton HF, 100 mg, tablete: 000025022 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole

Phenobarbiton HF, 15 mg, tablete: 04.06.1992.

Phenobarbiton HF, 100 mg, tablete: 13.10.1993.

Datum poslednje obnove dozvole: 19.12.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2024.