

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PHEMITON tablete 200 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 200 mg metilfenobarbitala.

Za pomoćne tvari vidjeti 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Grand mal
- Psihomotorna epilepsija - osim petit mala (apsansa)
- Febrilne konvulzije

4.2. DOZIRANJE I NAČIN UPOTREBE

Lijek treba dozirati oprezno i polako, vodeći računa o individualnim potrebama i odgovoru na liječenje. Preporučuje se jednokratnu dozu uzeti uvečer ako se napadaji javljaju noću i/ili tokom dana ako se napadaji javljaju danju.

Odrasli

Preporučena srednja doza za odrasle iznosi 200 - 400 mg na dan, a uzima se jednokratno ili podijeljena u više pojedinačnih doza. Maksimalna dnevna doza je 600 mg.

Stariji bolesnici i bolesnici s narušenom funkcijom bubrega ili jetre

U nemoćnih i starijih bolesnika, kao i onih s narušenom funkcijom bubrega ili jetre, nužne su manje doze (100 - 400 mg).

Djeca

Preporučuje se doza od 5-15 mg/kg tjelesne težine podijeljena u više pojedinačnih doza. Ukupna dnevna doza od 6-8 mg/kg tjelesne težine može se dati jednokratno (uvečer).

Nagli prekid liječenja metilfenobarbitalom može uzrokovati epileptičke napadaje ili pojavu epileptičkog statusa, te se doziranje mora smanjivati postupno.

4.3. KONTRAINDIKACIJE

Metilfenobarbital je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na metilfenobarbital, barbiturate ili na bilo koju od pomoćnih tvari. Također, metilfenobarbital je kontraindiciran u bolesnika s historijom porfirije, u stanjima onemoćalosti, senilnosti, alkoholiziranosti i pri drugim zloporabama lijekova ili povijesti takve zloporabe. Kontraindiciran je u hiperaktivne djece i u bolesnika sa znatno narušenom funkcijom jetre ili bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Metilfenobarbital valja s posebnim oprezom davati djeci; ona su sklonija reakcijama paradoksalne ekscitacije na fenobarbital. Metilfenobarbital treba s krajnjim oprezom davati bolesnicima s jakom depresijom, jer se depresijskim djelovanjem lijeka na centralni nervni sistem stanje bolesnika može pogoršati. Stariji bolesnici skloniji su na lijek reagirati ekscitacijom, konfuzijom ili depresijom, te se, zbog smanjene funkcije bubrega ili jetre, može pokazati potreba za smanjenjem doze.

Metilfenobarbital se mora oprezno davati i u bolesnika s hipertireozom, dijabetesom melitusom, teškom anemijom, šokom i uremijom.

Nagli prekid liječenja metilfenobarbitalom može uzrokovati epileptičke napadaje ili pojavu epileptičkog statusa, te se doza mora smanjivati postupno.

Pri politerapiji epilepsije bitno je voditi računa o interakcijama. Preporučuje se pratiti koncentraciju antiepileptika u krvi. Pri dugotrajnom liječenju metilfenobarbitalom, katkada je nužno pratiti pokazatelje jetrene i bubrežne funkcije kao i broj krvnih stanica. Pri dugotrajnom liječenju metilfenobarbitalom, preporučuje se uzimanje vitamina D i folne kiseline radi sprječavanja osteomalacije, t.j. megaloblastne anemije.

Izloženost antikonvulzivnim lijekovima in utero može rezultirati krvarenjem u ranom neonatalnom periodu zbog koagulacijskih defekata, zbog čega se majci treba dati vitamin K prije poroda ili novorođenčetu po rođenju.

Metilfenobarbital treba oprezno davati bolesnicima s teškom akutnom ili hroničnom boli jer postoji

moгуćnost prikrivanja simptoma ili paradoksalnih reakcija ekscitiranosti. Metilfenobarbital treba oprezno propisivati bolesnicima s bolešću jetre, jer se lijek metabolizira u jetri. Treba ga oprezno davati i bolesnicima s narušenom funkcijom bubrega ili zatajenjem bubrega. Zbog disfunkcije bubrega može se iskazati toksičnost metilfenobarbitala jer se do 50 % lijeka izlučuje urinom. Barbiturati mogu uzrokovati respiratornu depresiju, te ih stoga valja oprezno davati bolesnicima s bronhopneumonijom ili infekcijama respiratornog sistema. Oprez i pažljiva prilagodba doze je potrebna kad se metilfenobarbital upotrebljava kod bolesnika s oštećenom srčanom funkcijom, te kod bolesnika s mijastenijom gravis i miksedomom. Treba propisati najmanju moguću dozu lijeka kako bi se smanjila mogućnost akutnog ili hroničnog predoziranja.

Produženo uzimanje metilfenobarbitala može izazvati ovisnost! Ovisnost može nastupiti čak ako se metilfenobarbital uzima kratkoročno i u terapijskim dozama. Stoga se liječenje barbituratima ne smije prekidati naglo, već postepenim smanjivanjem doze tokom nekoliko dana ili sedmica. Simptomi ustezanja su jednaki onima kod apstinencije od alkohola a uključuju; nekoliko sati strahovanja i slabosti a nakon toga anksioznost, glavobolja, omaglica, iritantnost, tremor, mučnina i povraćanje, abdominalni grčevi, nesanica, iskrivljena vizualna percepcija, trzaji mišića i tahikardija. Nakon dan-dva se može razviti ortostatska hipotenzija i konvulzije koje mogu dovesti do statusa epilepticusa. Suicidalne ideje i ponašanje su opisani kod bolesnika koji su liječeni s antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta analiza randomizirane placebo kontrolirane studije antiepileptika je također pokazala da postoji malo povećanje rizika za suicidalne misli i ponašanje. Mehanizam ovog rizika je nepoznat a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za metilfenobarbital. Stoga se bolesnike koji su na antiepilepticima treba pažljivo pratiti u smislu pojave znakova suicidalni misli i ponašanja, a po potrebi se treba primijeniti i prikladno liječenje. Bolesnici (i osobe koje ih njeguju) trebaju biti upoznati s opasnosti od pojave suicidalnih misli i ponašanja, te su slučaju pojave tih znakova odmah moraju potražiti medicinski savjet. Bolesnici s rijetkim prirođenim poremećajima netolerancije galaktoze, deficijencijom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija

Barbiturati mogu utjecati na djelovanje širokog raspona ostalih lijekova, uglavnom pospješujući njihovu razgradnju, jer potiču aktivnost mikrosomalnih enzima, što obično rezultira smanjenjem, a katkada i pojačanjem njihovih učinaka i toksičnosti. Interakcije mogu biti obostrane, te i drugi lijekovi mogu utjecati na plazmatsku koncentraciju i aktivnost barbiturata.

Antikoagulansi: Fenobarbiton snižava razine dikumarola u plazmi i posljedično smanjuje antikoagulacijsku aktivnost, odnosno protrombinsko vrijeme. Barbiturati mogu aktivirati jetrene mikrosomalne enzime, što može rezultirati povećanjem metabolizma i smanjenim antikoagulacijskim odgovorom oralnih antikoagulansa (npr. varfarin, acenokumarol, dikumarol i fenprokumon). Kod bolesnika koji su na antikoagulacijskoj terapiji, uvođenje ili prestanak uzimanja barbiturata može zahtijevati prilagodbu doze antikoagulacijske terapije.

Antidepresivi: Kao i kod svih antiepileptika, antidepresivi mogu antagonizirati antiepileptičku aktivnost barbiturata smanjujući prag podražaja.

Inhibicijom metabolizirajućeg enzima, MAO inhibitori mogu pojačati učinak barbiturata.

Antiepileptici: Učinak barbiturata na metabolizam fenitoina može biti promjenjiv. Neki autori govore o ubrzanom učinku, dok drugi govore da nema učinka. Zbog nepredvidivosti učinka barbiturata na metabolizam fenitoina, razine tih lijekova u krvi se moraju kontrolirati češće kad se daju istovremeno. Na valprat i valproična kiselina smanjuju metabolizam barbuturata, stoga se razine bariturata u krvi trebaju pratiti i po potrebi prilagoditi doziranje.

Antipsihotici: Kao i kod svih antiepileptika, antipsihotici mogu antagonizirati antiepileptičku aktivnost barbiturata smanjujući prag podražaja.

Kortikosteroidi: Barbiturati povećavaju metabolizam egzogenih kortikosteroida, vjerojatno preko aktivacije jetrenih mikrosomalnih enzima. Kod bolesnika koji su na terapiji s kortikosteroidima, uvođenje ili prestanak uzimanja barbiturata može zahtijevati prilagodbu doze.

Grizeofulvin: Čini se da prilikom apsorpcije fenobarbital interferira s oralno primijenjenim grizeofulvinom, što smanjuje njegovu razinu u krvi. Taj učinak smanjenja razine grizeofulvina u krvi na terapijski odgovor još nije utvrđen. Ipak, preporuča se izbjegavati istodobnu primjenu tih lijekova.

Steroidni hormoni: Tokom liječenja s antiepilepticima opisani su slučajevi neučinkovitosti oralnih kontraceptiva i prekida krvarenja. Barbiturati povećavaju klirens estrogena i progesterona indukcijom enzima, stoga umanjuju njihov učinak. Stoga se mogu predložiti alternativne metode kontracepcije ženama koje uzimaju barbiturate.

Doksiciklin: Fenobarbital uzrokuje kraći poluživot doksiciklina sve do dva tjedna nakon prekida liječenja s

barbituratima.

Za taj mehanizam je vjerojatno odgovorna aktivacija jetrenih mikrosomalnih enzima preko kojih se metabolizira taj antibiotik. Ako se istodobno primjenjuju fenobarbital i doksiciklin, treba se pažljivo pratiti klinički odgovor na doksiciklin.

Depresori centralnog nervnog sistema: Istodobna upotreba drugih depresora centralnog nervnog sistema, uključujući druge sedative ili hipnotike, anksiolitike, antihistaminike, disulfram ili alkohol, mogu izazvati dodatni depresivni učinak.

Potrebna je posebna njega prilikom istodobne primjene metilfenobarbitala i nekih antiaritmika (disopiramid, quinidin), antihipertenzivnih lijekova uključujući beta-blokatore kao što su metopropol i propanolol, blokatora kalcijevih kanala, srčanih glikozida ali također i kod primjene furosemida ili teofilina, cimetidina, tiroksina, antibiotika kao što su kloramfenikol, rimfapicin, metronidazol i nekih oralnih hipoglikemika.

4.6. Trudnoća i dojenje

Upotreba u trudnoći: Barbiturati prolaze kroz placentu te se pokazalo da uzrokuju povećanu incidenciju fetalnih abnormalnosti. Uzimanje barbiturata tokom posljednjeg tromjesečja trudnoće može izazvati fizičku ovisnost s posljedičnim sindromom apstinencije u novorođenčeta. Također mogu izazvati i poremećaj koagulacije u neonatalnom razdoblju, obilježen smanjenom koncentracijom vitamina K.

Upotreba za vrijeme dojenja: Budući da se mala količina lijeka izlučuje u majčino mlijeko, primjena barbiturata u dojilja može izazvati pospanost u dojenčadi.

Metilfenobarbital treba za vrijeme trudnoće i dojenja koristiti samo ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za plod.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Metilfenobarbital može smanjiti mentalne i/ili fizičke sposobnosti nužne za obavljanje određenih opasnih poslova, npr. vožnju automobila ili upravljanje mašinama. Bolesnika na to valja upozoriti.

§▲ **Opojna droga.** Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

4.8. NEŽELJENI EFEKTI

Najčešći neželjeni efekti su: omaglica, pospanost i depresija centralnog nervnog sistema.

Pri visokim dozama mogu se javiti nistagmus i ataksija a tipična barbituratima inducirana respiratorna depresija može postati teška.

Poremećaji probavnog sistema uključuju mučninu, povraćanje, proljev i zatvor.

Mogu se javiti mialgija, neuralgija i artralgiya.

Kod dugotrajnog liječenja, povremeno se može javiti nedostatak folata. Rjeđe je opisana megaloblastična anemija.

Manje često se mogu javiti promjene raspoloženja u smislu depresije i poremećaja cirkulacije s pridruženim smanjenjem krvnoga pritiska.

Reakcije preosjetljivosti se javljaju kod malog broja bolesnika (najčešće je opisan makulopapularni, morbiliformni ili skarlatiniformni osip). Teže reakcije poput ekfolijativnog dermatitisa, Stevens-Johnson sindroma i toksične epidermalne nekrolize su ekstremno rijetke. Opisani su hepatitis i poremećaji jetre.

Paradoksalno uzbuđenje, nemir i konfuzija se mogu javiti kod starijih ili kod prisutne boli. Kod djece se mogu javiti iritabilnost i hiperekscitabilnost.

Kod dugotrajne primjene i viših doza, mogu se javiti tolerancija i psihička i fizička ovisnost.

4.9. Predoziranje

Toksična doza barbiturata znatno varira. Općenito, oralna doza od 1 g većine barbiturata izaziva ozbiljna otrovanja kod odraslih. Nakon ingestije 2 - 10 g barbiturata obično nastupa smrt. Intoksikacija s barbituratima se može zamijeniti s alkoholizmom, intoksikacijom bromidima i s raznim neurološkim poremećajima.

Akutno predoziranje s barbituratima se manifestira u CNS i respiratornoj depresiji koja može progredirati do Cheyne-Stokes-ova disanja, arefleksija, suženje pupila blažeg stupnja (kod težeg otrovanja može nastati paralitička dilatacija), oligurija, tahikardija, hipotenzija, niža tjelesna temperatura i koma. Može se javiti tipični sindrom šoka (apneja, cirkulatorni kolaps, respiratorni arrest i smrt).

Liječenje predoziranja je uglavnom suportivno. Preporuča se lavaža želuca i suportivne mjere za održanje srčane, bubrežne i respiratorne funkcije, kao i ravnoteže elektrolita. Kako bi se pojačalo izlučivanje lijeka, forsiranu diurezu moguće je postići održavanjem funkcije bubrega i alkalizacijom urina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterpijska skupina:

N 03 AA 01 - Pripravci koji djeluju na nervni sistem; Antiepileptici; Antiepileptici; Barbiturati.

Metilfenobarbital pripada skupini barbiturata, a po svojoj hemijskoj građi to je metilirani oblik fenobarbitala. Za razliku od fenobarbitala, njegovo je hipnotičko djelovanje slabije izraženo, dok mu je antikonvulzivno djelovanje jednako onom fenobarbitala. Antikonvulzivno djelovanje metilfenobarbitala posljedica je njegova utjecaja na prijenos impulsa centralnim nervnim sistemom, te povišenja praga električne podražljivosti motoričke kore. Novija istraživanja pokazuju da bi sedacijsko-hipnotičko i antikonvulzivno djelovanje barbiturata moglo biti povezano s njihovom sposobnosti da pojačaju inhibicijsko sinaptičko djelovanje gama-aminomaslačne kiseline (GABA). Zbog slabo izraženog hipnotičkog djelovanja nema nepoželjne pojave pospanosti tokom dana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Metilfenobarbital se, kao i ostali barbiturati, brzo apsorbira nakon peroralne primjene i počinje djelovati već 30 minuta nakon gutanja. Vršna se koncentracija postiže za dva do tri sata. Oko 40 % lijeka veže se na plazmine proteine. Bioraspoloživost je 95 %. Metilfenobarbital se razgrađuje N-demetilacijom, djelovanjem mikrosomnih enzima jetre, prelazeći u fenobarbital, kojem se može pripisati većina aktivnosti pri hroničnom uzimanju lijeka. Vrijeme polueliminacije iznosi oko 75 sati u djece, a 100 sati u odraslih, no povećava se u starijih bolesnika i u osoba sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre. Oko 25 % primljene doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku u urin, a ostatak u obliku metabolita vezanih na glukuronsku kiselinu.

5.3. Preklinički podaci o neškodljivosti

Istraživanja na životinjama pokazala su da je fenobarbital pri dugotrajnoj primjeni karcinogen u miševa i štakora. Izaziva pojavu dobroćudnih i zloćudnih tumora u štakora starije dobi. Klinička istraživanja nisu potvrdila karcinogenost fenobarbitala u čovjeka.

Barbiturati povećavaju učestalost malformacija ploda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

PHEMITON tablete 200 mg: kukuruzni škrob, želatina, talk, magnezij stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

60 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

PHEMITON tablete 200 mg: 50 (5x10) tableta u PVC/Al blisteru

6.6. Upute o upotrebi/rukovanju

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

7. PROIZVOĐAČ

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb

Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

PLIVA Hrvatska, d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25,

10 000 Zagreb, Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA

Datum 26.04.2010 god;

Broj rješenja:04-07.2-462-17/09

9. Datum revizije SmPC-a

Datum 26.04.2010 god;