

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

§▲ Phenobarbiton Pliva

100 mg, tableta

fenobarbiton

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Phenobarbiton Pliva 100 mg tableta sadrži 100 mg fenobarbitona (u obliku fenobarbiton-natrijuma).

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, okrugle tablete glatke površine, ukošenih rubova, s utisnutim PLIVA s jedne strane i razdjelnom crtom s druge strane

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Svi oblici epilepsije osim petit mala (apsans), psihomotorni poremećaji, profilaksa jednostavnih i liječenje kompliciranih ferbrilnih konvulzija u djece.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### *Odrasli*

Valja imati na umu da nema općih pravila za doziranje antiepileptika i da liječnik mora dozu prilagoditi individualnim potrebama bolesnika jer je to jedini način kako se mogu nadzirati epileptični napadaji. U odraslih bolesnika s epilepsijom uobičajena doza je 60 do 250 mg na dan, jednokratno ili podijeljeno u 2-3 doze, ovisno o liječnikovoj odluci.

Sam bolesnik nikada ne smije mijenjati preporučenu dozu fenobarbitona. Redovite medicinske kontrole i praćenje razina lijeka u plazmi znatno doprinose ispravnom liječenju.

Nagla obustava lijeka može imati za posljedicu konvulzije prouzročene ustezanjem. Obustava fenobarbitona ili njegova zamjena drugim antikonvulzivom mora biti postupna, da se izbjegne pojava napadaja (vidjeti 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

##### *Pedijatrijska populacija*

Preporučene doze za antikonvulzivnu terapiju su 1 do 6 mg/kg na dan u jednoj dozi (navečer prije spavanja) ili u podijeljenim dozama.

#### 4.3. Kontraindikacije

Fenobarbiton je kontraindiciran u slučaju preosjetljivosti na fenobarbiton, barbiturate, ili na bilo koju pomoćnu tvar lijeka. Kontraindiciran je i pri akutnoj intoksikaciji alkoholom, sedativima i analgeticima, te pri otrovanju stimulansima i psihotropnim depresorima.

Pri niže navedenim stanjima fenobarbiton se smije davati tek nakon pažljive procjene odnosa korist/rizik i uz pozorno praćenje bolesnika.

- Akutna jetrena porfirija
- Teški poremećaj bubrežne ili jetrene funkcije
- Teški poremećaji funkcije miokarda
- Bolesti dišnog sistema, napose ako su praćene dispnejom i opstrukcijom
- Afektivni poremećaj u obiteljskoj anamnezi
- Ovisnost u anamnezi
- Poremećaji svijesti

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Nužan je oprez pri primjeni fenobarbitona u djece; u njih postoji veća mogućnost da na fenobarbiton reagiraju paradoksalnim uzbuđenjem.

Bolesnicima s jakom depresijom fenobarbiton se smije davati samo s krajnjim oprezom jer se depresorskim djelovanjem lijeka na središnji živčani sistem stanje može pogoršati.

U starijih bolesnika postoji veća mogućnost da će reagirati pojavom uzbuđenja, smetenosti ili depresije, a može se pokazati potrebnim i smanjiti dozu zbog oslabljene bubrežne ili jetrene funkcije.

Fenobarbiton treba oprezno propisivati bolesnicima s bolešću jetre jer se lijek metabolizira u jetri.

Treba ga davati oprezno i bolesnicima s oslabljenom funkcijom bubrega i sa zatajenjem bubrega. Pri disfunkciji bubrega moguća je pojava toksičnosti uzrokovane fenobarbitonom jer se više od 50 % lijeka izlučuje u urin.

Fenobarbiton može prouzročiti depresiju dišnog sistema i zbog toga se mora oprezno davati bolesnicima s bronhopneumonijom i s bilo kojom infekcijom dišnog sistema.

Nužan je oprez u bolesnika s vrućicom, hipertireozom, dijabetesom melitusom, jakom anemijom, šokom i uremijom.

Nužan je oprez kada postoji jaka akutna ili kronična bol jer fenobarbiton može prikriti simptome ili izazvati paradoksalno uzbuđenje.

Da bi se spriječilo predoziranje ili nuspojave, preporučuje se pratiti razine fenobarbitona u slini ili serumu.

Tokom liječenja fenobarbitalom treba izbjegavati jeko sunčevo zračenje jer lijek može pojačati fotoosjetljivost kože.

Pri produženoj primjeni fenobarbitona valja istodobno davati vitamin D i folnu kiselinu, zbog prevencije osteomalacije i megaloblastične anemije.

Zbog mogućeg utjecaja fenobarbitona na metabolizam kostiju, treba redovito obavljati odgovarajuće pretrage.

Produžena primjena fenobarbitona može izazvati ovisnost! Moguć je razvoj ovisnosti i pri redovitoj primjeni, čak i pri uzimanju terapijskih doza tokom kratkog vremena. Stoga se liječenje barbituratima ne smije obustavljati naglo, već se doza mora postupno smanjivati tokom nekoliko dana ili tjedana. Simptomi ustezanja slični su onima pri obustavi alkohola: nakon nekoliko sati javljaju se osjećaj straha i slabost, a potom tjeskoba, glavobolja, omaglica, razdražljivost, tremor, mučnina i povraćanje, abdominalni grčevi, nesanica, izobličena vizualna percepcija, trzanje mišića i tahikardija. Ortostatska hipotenzija i konvulzije mogu se razviti nakon jednog ili dva dana i katkada vode u status epilepticus.

Prijavljena je pojava suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika koji su uzimali antiepileptike za nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih istraživanja antiepileptika također je pokazala malo povećani rizik od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a na temelju dostupnih podataka ne može se isključiti mogućnost povećanog rizika pri primjeni fenobarbitona.

Stoga u bolesnika treba pratiti moguću pojavu suicidalnih misli i ponašanja i razmotriti primjereno liječenje. Bolesnicima (i osobama koje za njih skrbe) treba preporučiti da potraže savjet liječnika jave li se znaci suicidalnih misli ili ponašanja.

Phenobarbiton Pliva 100 mg tablete sadrže saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alkohol, benzodiazepini, agonisti opijata, triciklični antidepresivi i ostali anksiolitici, sedativi i hipnotici, neki H<sub>1</sub>-blokatori i disulfiram pojačavaju sedacijsko djelovanje fenobarbitona.

Kronično uzimanje barbiturata može pojačati metabolizam paracetamola (acetaminofena) i oslabiti njegovu učinkovitost. Pri akutnom predoziranju, barbiturati mogu povećati stvaranje toksičnih metabolita paracetamola.

Prijavljen je najmanje jedan slučaj hepatotoksičnosti uzrokovane acetaminofenom, a pojačane djelovanjem fenobarbitona.

Barbiturati mogu stupati u interakcije s mnogim antikonvulzivima. Mogu ubrzati metabolizam karbamazepina u jetri indukcijom aktivnosti jetrenih mikrosomskih enzima. Serumske koncentracije karbamazepina se smanjuju, a njegovo vrijeme poluživota skraćuje pri istodobnom uzimanju fenobarbitona. Fenobarbiton malo pojačava jetreni klirens klonazepama, no to vjerojatno nije klinički značajno. Primidon se metabolizira u fenobarbiton te se stoga pri kombinaciji tih dvaju lijekova

koncentracije fenobarbitona mogu pretjerano povećati. Može se pokazati potrebnim smanjiti dozu primidona. Primjena fenitoina istodobno s barbituratima ima promjenjive i nepredvidive učinke na metabolizam obaju lijekova. Koncentracije fenitoina u krvi treba pažljivo pratiti. Pokazalo se da valproat inhibira metabolizam fenobarbitona u jetri, zbog čega se povećavaju serumske koncentracije fenobarbitona. Također, fenobarbiton može skratiti vrijeme poluživota valproata, tako da se može pokazati potrebnim prilagoditi dozu. Pri istodobnoj primjeni felbamata i fenobarbitona može se povećati razina fenobarbitona i smanjiti razina felbamata u plazmi.

Lijekovi koji induciraju jetrene enzime, poput barbiturata, slabe učinke mnogih lijekova, poput oralnih antikoagulansa, kortikosteroida, peroralnih kontraceptiva i estrogena, hormona štitnjače, beta-blokatora, metronidazola, kinidina, tricikličnih antidepresiva, metadona, griseofulvina i digoksina.

Moguće je nekoliko interakcija kada se barbiturati kombiniraju s fenotiazinima. Na početku primjene može se javiti pospanost zbog aditivnog učinka. Prijavljeno je da su se pri uvođenju barbiturata smanjile koncentracije klorpromazina u plazmi. Napokon, fenotiazini, tioksanteni, haloperidol, loksapin i maprotilin mogu sniziti prag napadaja. Može se pokazati potrebnim prilagoditi dozu fenobarbitona.

Fenobarbiton može inducirati metabolizam tramadola. Uz to, tramadol može u nekih bolesnika sniziti prag za pojavu napadaja te tako utjecati na nadzor nad grčevima s pomoću fenobarbitona.

Pokazalo se da fenobarbiton utječe na farmakokinetiku kloramfenikola i obrnuto. Fenobarbiton može pojačati metabolizam kloramfenikola, snižavajući tako koncentracije kloramfenikola. Nasuprot tome, kloramfenikol je uzrokovao porast koncentracije fenobarbitona. Rifampicin može pojačati metabolizam heksobarbitala. Podaci o učinku na fenobarbiton su proturječni.

Pokazalo se da fenobarbiton utječe na farmakokinetiku doksiciklina. Vrijeme poluživota doksiciklina skratilo se s 15,3 na 11,1 sat.

Kombinacija s ketaminom ili antihipertenzivima može prouzročiti pretjeranu hipotenziju. Iznimka bi mogla biti primjena barbiturata u bolesnika koji primaju nifedipin ili verapamil.

Pokazalo se da barbiturati povećavaju jetreni klirens blokatora kalcijevih kanala.

Teška interakcija može nastupiti između barbiturata i varfarina. Uvođenjem barbiturata mogu se umanjiti klinički učinci varfarina. Što je još važnije, pri obustavi barbiturata tokom liječenja varfarinom bilo je epizoda kobnog krvarenja, nakon što je prestalo indukcijsko djelovanje barbiturata na jetrene enzime.

Barbiturati mogu ubrzati pretvorbu ciklofosfamida ili ifosfamida u njihove djelatne metabolite, no može se povećati i klirens tih metabolita. U bolesnika koji primaju kombinaciju tih lijekova valja pratiti moguću pojavu leukopenije i hemoragijskog cistitisa.

Pokazalo se da barbiturati povećavaju i klirens doksorubicina, no značaj te interakcije još uvijek nije jasan. Premda su podaci ograničeni, primjenu barbiturata treba izbjegavati u bolesnika koji primaju ciklosporin. Pokazalo se da fenobarbiton smanjuje koncentracije ciklosporina.

Budući da se koncentracija fenobarbitona može povećati nakon cijepljenja protiv gripe, njegovu dozu privremeno treba smanjiti.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

Primjena u trudnoći : Fenobarbiton prolazi kroz placentnu zapreku. Prijavljeno je da barbiturati primijenjeni tokom trudnoće povećavaju pojavnost fetalnih nenormalnosti. Primjene li se u trećem tromjesečju trudnoće, mogu izazvati ovisnost u dojenčeta; ona se ogleda u pojavi napadaja i krajnje razdražljivosti u sklopu sindroma akutnog ustezanja, koji se može javiti odmah nakon porođaja ili do 14 dana nakon porođaja. Fenobarbiton može izazvati i nedostatke u koagulaciji krvi u neonatalnom razdoblju, zbog sniženih razina vitamina K. Stoga se trudnicama preporučuje dopuna vitaminom K peroralno tokom zadnja četiri tjedna trudnoće, kao i davanje vitamina K dojenčetu odmah nakon porođaja.

Primjena tokom dojenja Fenobarbiton ulazi u majčino mlijeko. Stoga u dojenčadi koja se hrani majčinim mlijekom treba pažljivo pratiti moguću pojavu znakova sedacije.

Fenobarbiton se smije davati trudnicama i dojiljama samo ako očekivana korist za majku opravdava rizik za plod ili dojenče.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

§▲ Lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Fenobarbiton utječe na psihofizičke sposobnosti te se stoga za vrijeme liječenja zabranjuje upravljanje vozilima i mašinama.

#### 4.8. Nuspojave

Nuspojave razvrstane po organskim sistemima i učestalosti možemo klasificirati kao:

Vrlo česte  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ); česte  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ ); manje česte  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  i  $< 1\%$ ); rijetke  $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ) te vrlo rijetke  $< 1/10000$  ( $< 0,01\%$ )

##### Pretrage

*Manje često:* oštećenje koštane srži.

Uočene su snižene razine hormona štitnjače u pojedinim slučajevima, napose pri kombiniranom liječenju s drugim antiepilepticima. Zabilježeno je sniženje razine folne kiseline.

##### Srčani poremećaji

*Nepoznata učestalost:* bradikardija.

##### Poremećaji krvi i limfnog sistema

*Manje često:* megaloblastična anemija (zbog kronične primjene).

*Rijetki:* krvna diskrazija (agranulocitoza, trombocitopenija).

##### Poremećaji nervnog sistema

*Vrlo često:* sanjivost, omaglica, vrtoglavica, nesvjestica, glavobolja, hiperkinezija, ataksija.

*Nepoznata učestalost:* pospanost, agitacija, letargija, rezidualna sedacija.

U djece i starijih bolesnika često je moguća pojava paradoksalnog uzbuđenja.

##### Poremećaji oka

Nuspojave koje pogađaju oko najuobičajenije su pri kroničnoj primjeni i pri toksičnim dozama. Najčešća je mioza, no pri toksičnim stanjima prevladava midrijaza. Pri kroničnoj primjeni prijavljena je i pojava ptoze.

##### Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprjsja

*Nepoznata učestalost:* hipoventilacija, respiratorna depresija, laringospazam, bronhospazam.

##### Poremećaji probavnog sistema

*Manje često:* mučnina, povraćanje, konstipacija, epigastrična bol.

*Nepoznata učestalost:* proljev.

##### Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

*Manje često:* oštećenje bubrega.

##### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Manje često:* fotoosjetljivost, kožni osip, teške kožne reakcije (eksfolijacijski dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom).

*Nepoznata učestalost:* angioneurotski edem, urtikarija, purpura.

##### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

*Vrlo rijetko:* Dupuytrenova kontraktura (općenito se javlja obostrano, često praćena zadebljanjem zglobova prstiju i pojačanim stvaranjem vezivnog tkiva na tabanima), humero-skapularni periartitis („zamrznuto rame“).

*Nepoznata učestalost:* pri produženoj primjeni prijavljeni su rahitis i osteopenija.

##### Krvožilni poremećaji

*Manje često:* hipotenzija i vazodilatacija koje vode u cirkulacijski kolaps.

##### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

*Vrlo često:* umor.

##### Poremećaji imunološkog sistema

*Manje često:* sindrom preosjetljivosti (koji može obuhvaćati, no nije ograničen samo na to, simptome poput vrućice, grlobolje, osipa, limfadenopatije, hepatitisa, nefritisa i leukocitoze s eozinofilijom).

##### Poremećaji jetre i žuči

*Manje često:* oslabljena jetrena funkcija (zbog kronične primjene).

## Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

*Vrlo često:* seksualna disfunkcija (oslabljeni libido, impotencija).

## Psihijatrijski poremećaji

*Vrlo često:* tjeskoba, smetenost, kognitivni poremećaji.

*Manje često:* poremećaji koje se odnose na depresivno raspoloženje.

*Nepoznata učestalost:* noćne more, nervoza, psihički poremećaji, halucinacije, nesanica, poremećaji ponašanja (hiperaktivnost).

### 4.9. Predoziranje

Simptomi akutnog predoziranja su jaka smetenost, slabljenje ili gubitak refleksa, pospanost, vrućica, mučnina, povraćanje, hipotenzija, hipotermija, bulozna kožna žarišta, zatajenje bubrega, zatajenje srca, depresija dišnog sistema i koma.

Želudac treba isprazniti ispiranjem, te provesti potporne mjere za održavanje srčane, bubrežne i dišne funkcije, kao i za održavanje ravnoteže elektrolita. Ako je bubrežna funkcija uredna, treba provesti forsiranu diurezu i alkalizaciju urina, da se pospješeli eliminacija fenobarbitona. Hemodijaliza i hemoperfuzija nisu rutinski postupci i treba ih obaviti samo pri teškom otrovanju, kada je prisutna anurija ili je bolesnik u šoku.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na živčani sistem; antiepileptici; antiepileptici; barbiturati i derivati.

ATC kod: N03AA02.

Fenobarbiton je dugodjelujući barbiturat s antikonvulzijskim i sedacijsko-hipnotičkim svojstvima. To je neselektivni depresor središnjeg živčanog sistema. Inhibicijom motornih aktivnosti i senzornih funkcija moždane kore, fenobarbiton uzrokuje pospanost, sedaciju i hipnozu. Antikonvulzijska aktivnost mogla bi biti posljedica odgođenog prijenosa impulsa kroz središnji živčani sistem i povišenja praga za električnu stimulaciju motorne kore. Sedacijsko-hipnotički i antikonvulzijski učinci mogli bi biti povezani sa sposobnošću fenobarbitona da pojača i/ili oponaša inhibicijsko djelovanje gama-aminomaslačne kiseline (GABA) na sinapse.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

Fenobarbiton se daje peroralno i parenteralno. Oko 70 - 90 % peroralne doze fenobarbitona apsorbira se u crijevu. No zbog slabije topljivosti u lipidima, distribucija mu je manje brza od ostalih barbiturata. Brzo se distribuira u sva tkiva i tekućine te postiže visoke koncentracije u mozgu, jetri i bubrezima. Što je pH krvi niži, fenobarbiton brže ulazi u tkiva. Njegov volumen distribucije je oko 0,6 l/kg. Dobro prolazi kroz placentnu zapreku i koncentracije u novorođenčeta jednake su onima u krvi majke. Izlučuje se u majčino mlijeko.

Bioraspoloživost nakon peroralne primjene je oko 90 %. Oko 20 - 45 % fenobarbitona veže se na proteine plazme.

Fenobarbiton se svrstava među dugodjelujuće barbiturate, kada se uzima peroralno. Počinje djelovati nakon jednog sata ili kasnije, a djelovanje traje 10 do 12 sati. Vršne razine u serumu postižu se 2 do 18 sati nakon peroralne primjene. Vršni omjer koncentracija mozak/plazma postiže se 20 - 40 minuta nakon intravenske primjene.

Antikonvulzijske razine u plazmi iznose 10 - 40 µg/ml (40 - 160 µmol/l), a u nekih su bolesnika i manje, dok se sedacijsko djelovanje postiže pri koncentraciji od 10 µg/ml. Koncentracije veće od 50 µg/ml mogu izazvati izraženije nuspojave, pa i znakove predoziranja. Vrijeme poluživota fenobarbitona u plazmi kreće se u rasponu od 53 do 118 sati (srednja vrijednost 79 sati) u odraslih, 60 do 73 sata (srednje vrijeme 63 sata) u djece, a 45 do 200 sati u novorođenčadi. U bolesnika s cirozom jetre vrijeme poluživota može biti i do 180 sati.

Biotransformacija se zbiva u jetri. Fenobarbiton povećava klirens drugih lijekova koji se metaboliziraju posredstvom jetrenih mikrosomskih enzima, no nema jasnih dokaza da ubrzava i vlastiti metabolizam. Glavni metabolit je hidroksifenobarbiton, koji se izlučuje u urin u obliku glukuronida. Oko 25 - 50 % primijenjene doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku u urin. Izlučivanje ovisi o dobi, funkciji jetre i pH urina; u odraslih izlučivanje traje oko 4 dana, u djece 3 dana, u novorođenčadi i do 7 dana, a u bolesnika s cirozom jetre i do 8 dana. Alkalni urin smanjuje resorpciju fenobarbitona u bubrežnim kanalčićima, ubrzavajući tako njegovu eliminaciju.