

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Phenaemal 100 mg tablety

Phenaemaletten 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Phenaemal: Jedna tableta obsahuje 100 mg fenobarbitalu.

Pomocná látka se známým účinkem:

laktosa 33,8 mg v jedné tabletě.

Phenaemaletten: Jedna tableta obsahuje 15 mg fenobarbitalu.

Pomocná látka se známým účinkem:

laktosa 38 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku:

Phenaemal:

bílé, kulaté, ploché tablety s fasetou o průměru 9 mm, na jedné straně vyraženo DN, na druhé straně čtvrticí kříž.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky. Dělení na čtvrtiny má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na čtyři stejné dávky.

Phenaemaletten:

bílé, mírně vypouklé tablety o průměru 5,7 mm, na jedné straně vyraženo TC, na druhé straně půlicí rýha.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Různé formy epilepsie kromě absencí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování se řídí podle druhu a závažnosti onemocnění.

Epilepsie

Terapeutické sérové koncentrace s antikonvulzivním účinkem jsou 10-40 µg/ml, u většiny pacientů jsou však dostačující koncentrace 15-25 µg/ml.

Dospělí

Při léčbě epilepsie je u dospělých doporučovaná denní dávka fenobarbitalu 1-3 mg/kg tělesné hmotnosti. Vzhledem k vysoké variabilitě rychlosti metabolismu u jednotlivých osob může být nutné upravit udržovací dávku v dalším průběhu léčby. Denní dávka může být podána jednorázově, nejlépe před spaním, nebo rozdělena do 2 jednotlivých dávek.

Pediatrická populace

U dětí je celková počáteční dávka 3-4 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Vzhledem k vysoké variabilitě rychlosti metabolismu u jednotlivých osob může být nutné upravit udržovací dávku v dalším průběhu léčby.

U kojenců ve věku od 6 týdnů do 1 roku může být počáteční dávka 3-4 mg/kg tělesné hmotnosti/den zvýšena na udržovací dávku až 8 mg/kg tělesné hmotnosti/den kvůli vyšší rychlosti metabolismu.

Novorozenci a kojenci ve věku do 6 týdnů potřebují vyšší zaváděcí dávku, která se obvykle podává jako pomalá intravenózní infuze. Udržovací dávky 3-4 mg/kg tělesné hmotnosti/den budou u této věkové skupiny udržovat terapeutické koncentrace v séru.

Denní dávka může být podána jednorázově nejlépe před spaním, nebo rozdělena do 2 jednotlivých dávek.

Malým dětem se přípravek podává pouze tehdy, pokud není jiná možnost léčby.

Zvláštní populace

U starších pacientů je často nutné dávku snížit. U pacientů s poruchou funkce jater je třeba snížit počáteční dávku. U pacientů s poruchou funkce ledvin při poklesu clearance kreatininu pod 10 ml/min je třeba snížit dávku a prodloužit interval mezi dávkami.

U pacientů na peritoneální dialýze je nutné přizpůsobit dávku. Přibližně 35-40 % denní dávky fenobarbitalu se vyloučí během 24 hodin. Clearance je závislá na individuální charakteristice pacienta a typu dialýzy. Sérové koncentrace fenobarbitalu mají být pečlivě monitorovány a dávka upravena pro udržení terapeutických sérových hladin.

Délka léčby

O délce léčby fenobarbitalem rozhoduje ošetřující lékař a řídí se všeobecně průběhem základního onemocnění. Ošetřující lékař musí proto pravidelně přehodnocovat, zda podávání fenobarbitalu je u pacienta ještě indikováno. Při delším podávání fenobarbitalu vzniká, jako u všech léčivých přípravků obsahujících barbituráty, nebezpečí rozvoje závislosti.

Vysazení fenobarbitalu může vést k příznakům z vysazení (viz bod 4.4). Proto se doporučuje vysazovat fenobarbital postupným snižováním dávky.

Způsob podání

Tablety se zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny (1 sklenicí vody)

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku, na jiné barbituráty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní otrava alkoholem, hypnotiky a analgetiky.
- Intoxikace excitačními látkami a centrálně tlumivými psychofarmaky.

- Akutní jaterní porfýrie.
- Těžká jaterní dysfunkce.
- Těžká respirační deprese.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Phenaemal/Phenaemaletten lze v následujících případech používat jen se zvýšenou opatrností:

- těžká porucha funkce ledvin
- těžké poškození myokardu
- respirační onemocnění, zejména v souvislosti s dušností a obstrukcí
- zneužívání drog, alkoholismus a jiné závislosti vyskytující se v anamnéze pacienta
- afektivní poruchy v rodinné anamnéze
- akutní bolest, protože se může vyvolat paradoxní excitace nebo se mohou zamaskovat důležité příznaky
- pacienti s poruchami vědomí

Fenobarbital má primární potenciál pro vznik závislosti. Riziko vzniku závislosti existuje již po několika týdnech každodenního používání. To se týká nejen zneužívání zvláště vysokých dávek, ale též používání v rámci obvyklého dávkování.

Po vysazení fenobarbitalu se mohou epileptické záchvaty vrátit s větší závažností, a dokonce se může objevit status epilepticus. Další abstinenční příznaky po vysazení fenobarbitalu zahrnují úzkost, bolest hlavy, svalové záškuby, třes, slabost, závratě, narušení zrakového vnímání, nauzeu, zvracení, nespavost, tachykardii, ortostatickou hypotenzi, halucinace a delirium. Proto se doporučuje vysazovat fenobarbital postupným snižováním dávky.

Během dlouhodobé léčby fenobarbitalem se vyžaduje **pravidelné sledování** sérových koncentrací fenobarbitalu společně s krevním obrazem, koncentracemi fosfatázy, funkcí jater a ledvin.

Kontrola sérových koncentrací fenobarbitalu se rovněž vyžaduje v počáteční fázi terapie (aby se stanovila individuální rychlost absorpce a eliminace), před a po změně přípravku a dále v případě nedostatečné účinnosti.

Kontroly sérových koncentrací jsou rovněž zapotřebí v případě nežádoucích účinků a podezření na intoxikaci, dále při léčbě epilepsie během těhotenství a šestinedělí.

Z důvodu možného působení na **kostní metabolismus** jsou indikovány pravidelné kontroly minerálů.

Podávání fenobarbitalu může **paradoxně vyvolat epileptické záchvaty** (např. absence).

Během léčby je zapotřebí vyvarovat se konzumace **alkoholu**.

Ženy ve fertilním věku

Fenobarbital může při podávání těhotné ženě způsobit **poškození plodu**. Prenatální expozice fenobarbitalu může zvýšit riziko vrozených malformací přibližně 2- až 3násobně (viz bod 4.6). Fenobarbital se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky. Ženy ve fertilním věku musí být informovány v plném rozsahu o možném riziku pro plod, pokud užívají fenobarbital v průběhu těhotenství.

Před zahájením léčby fenobarbitalem u žen ve fertilním věku je nutné zvážit provedení těhotenského testu k vyloučení těhotenství.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 2 měsíců po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může fenobarbital způsobit selhání terapeutického účinku perorální antikoncepce obsahující estrogen a/nebo progesteron. Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby používaly jiné metody antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Ženám, které plánují těhotenství, musí být doporučeno, aby se v předstihu poradily se svým lékařem, aby bylo možné poskytnout adekvátní poradenství a probrat další vhodné možnosti léčby před početím a před vysazením antikoncepce.

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že během léčby fenobarbitalem otěhotní nebo se domnívají, že mohou být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.

Kvůli zvýšené citlivosti na fenobarbital se doporučuje postupovat u **starších pacientů** s opatrností.

Z důvodu možné fotosenzitizace je třeba vyhnout se slunečnímu záření.

Při použití přípravku Phenaemal/Phenaemaletten je nutno vzít v úvahu **tlumivý účinek** fenobarbitalu **na respirační funkce**.

Byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) po použití fenobarbitalu. Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v průběhu prvních týdnů léčby. Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba fenobarbitalem má být přerušena. Nejlepší výsledky při zvládnutí SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušování léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití fenobarbitalu, nesmí být u pacienta fenobarbital nikdy znovu nasazen.

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování.

Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u fenobarbitalu. Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování mají vyhledat lékařskou pomoc.

Existuje riziko **alergické zkřížené reakce** s dalšími antiepileptiky. Pacienti, u nichž se projevila hypersenzitivní reakce na jiná antiepileptika, jsou rovněž ve větší míře ohroženi hypersenzitivitou na fenobarbital. Fenobarbital se musí vždy neprodleně vysadit, pokud se objeví známky hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8).

Informace o pomocných látkách

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podání s jinými centrálně působícími přípravky (jako psychofarmaka, anestetika, analgetika, hypnotika a antihistaminika) nebo s alkoholem může vést k aditivním tlumivým účinkům na centrální nervový systém (CNS).

Barbituráty jsou induktory některých jaterních enzymů odpovědných za odbourávání některých léčiv v játrech. Dosud bylo hlášeno, že fenobarbital indukuje subtypy cytochromu P450: CYP1A2, 2B, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4. Účinky následujících léčiv mohou tak být sníženy:

- karbamazepin, oxkarbazepin, lamotrigin, valproát, ethosuximid, felbamát, topiramát, zonisamid, tiagabin, fenytoin
- klonazepam
- bupropion, mianserin, tricyklická antidepresiva
- klozapin, haloperidol, aripiprazol
- paracetamol (viz také níže)
- methadon
- glukokortikoidy
- perorální kontraceptiva
- hormony štítné žlázy
- vitamin D (požadavek na vitamín D může být zvýšený)
- doxycyklin, chloramfenikol, metronidazol, rifampicin
- griseofulvin, azoly (např. itraconazol, ketokonazol, flukonazol)
- inhibitory proteáz (např. darunavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir)
- metoprolol, propranolol
- blokátory kalciových kanálů (např. felodipin, verapamil, nimodipin, nifedipin, diltiazem)
- disopyramid, chinidin
- digoxin (hladina v séru může být snížena na polovinu)
- lidokain
- perorální antikoagulancia (např. warfarin)
- cyklosporin, takrolimus
- cimetidin
- teniposid, etoposid, irinotekan
- theofylin, montelukast

Oxkarbazepin a felbamát mohou zvyšovat sérovou koncentraci fenobarbitalu. Může být nutné snížení dávky fenobarbitalu.

Kyselina valproová zesiluje účinky a do určité míry i nežádoucí účinky barbiturátů (prostřednictvím zvýšení sérové koncentrace fenobarbitalu), a proto společné podávání může zvýšit únavnost zvláště u dětí. Při souběžném používání může být snížení dávky fenobarbitalu nezbytné.

U pacientů současně léčených valproátem a fenobarbitalem mají být sledovány známky hyperamonemie. V polovině hlášených případů byla hyperamonemie asymptomatická a nemusí nutně vést ke klinické encefalopatii.

Fenytoin může zvyšovat sérovou koncentraci fenobarbitalu. Sérová koncentrace fenytoinu se může zvýšit nebo snížit (viz také výše).

Stiripentol inhibuje izoenzymy CYP2C19 a CYP3A4 cytochromu P450, a proto může souběžné podávání vést k farmakokinetické interakci s fenobarbitalem (inhibice jaterního metabolismu). Následkem jsou zvýšené sérové koncentrace fenobarbitalu s potenciálním rizikem předávkování. Fenobarbital se nemá se stiripentolem souběžně používat. Pokud bude současné podávání nevyhnutelné, doporučuje se klinické sledování sérových koncentrací fenobarbitalu s případnými úpravami dávky.

Antidepresiva (včetně IMAO, SSRI a tricyklických přípravků) mohou antagonizovat antiepileptickou aktivitu fenobarbitalu snížením záchvatového prahu.

Souběžné používání chlorpromazinu s fenobarbitalem může snížit hladinu kteréhokoliv z uvedených léků v krvi.

Účinky barbiturátů se mohou snížit současným podáváním memantinu.

Potravinové doplňky obsahující kyselinu listovou mohou způsobovat snížené hladiny fenobarbitalu v séru.

O barbiturátech je známo, že zvyšují toxicitu methotrexátu.

Barbituráty mohou zvyšovat hepatotoxicitu a snížit účinnost paracetamolu (viz také výše).

Absorpce fenobarbitalu může být ovlivněna současným podáváním aktivního medicínského uhlí.

Souběžné použití fenobarbitalu s léčivými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje, protože sérové koncentrace a tím i terapeutické účinky fenobarbitalu by se mohly snížit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Fenobarbital se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky.

Před zahájením léčby fenobarbitalem u žen ve fertilním věku je nutné zvážit provedení těhotenského testu k vyloučení těhotenství.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 2 měsíců po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může fenobarbital způsobit selhání terapeutického účinku perorální antikoncepce obsahující estrogen a/nebo progesteron. Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby v průběhu léčby fenobarbitalem používaly jiné metody antikoncepce, např. dvě doplňkové formy antikoncepce, jako jsou bariérová metoda, perorální antikoncepce obsahující vyšší dávky estrogenu nebo nitroděložní tělísko bez obsahu hormonů (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku musí být informovány a musí porozumět riziku možného poškození plodu v souvislosti s užíváním fenobarbitalu v průběhu těhotenství a o tom, jak je důležité plánovat těhotenství.

Ženám, které plánují těhotenství, musí být doporučeno, aby se v předstihu poradily se svým lékařem, aby bylo možné poskytnout adekvátní poradenství a probrat další vhodné možnosti léčby před početím a před vysazením antikoncepce.

Antiepileptická léčba musí být pravidelně přehodnocována, a to zejména u žen, které plánují otěhotnět.

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že během léčby fenobarbitalem otěhotní nebo se domnívají, že mohou být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.

Těhotenství

Riziko spojené s antiepileptiky obecně:

Všem ženám ve fertilním věku, které jsou léčeny antiepileptiky, musí být poskytnuta adekvátní lékařská doporučení týkající se potenciálních rizik pro plod způsobených epileptickými záchvaty i léčbou antiepileptiky, a to zejména ženám plánujícím těhotenství a těhotným ženám.

Je třeba se vyvarovat náhlému ukončení léčby antiepileptiky (AED), protože to by mohlo vést k epileptickým záchvatům, které by mohly mít závažné následky pro ženu i nenarozené dítě. Při léčbě epilepsie v těhotenství je, kdykoli je to možné, upřednostňována monoterapie, protože léčba několika AED může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na společně podávaných AED.

Riziko spojené s fenobarbitalem:

Fenobarbital prochází placentou. Studie na zvířatech (údaje z literatury) prokázaly reprodukční toxicitu u hlodavců (viz bod 5.3).

Údaje z metaanalýzy a observačních studií ukázaly přibližně 2- až 3násobně vyšší riziko závažných malformací, než je výchozí riziko závažných malformací v obecné populaci (které je 2–3 %). Toto riziko závisí na dávce; nicméně nebyla nalezena dávka, která by byla zcela bez rizika. Monoterapie fenobarbitalem je spojena se zvýšeným rizikem závažných vrozených malformací, včetně rozštěpu rtu a patra a kardiovaskulárních malformací. Byly také hlášeny další malformace zahrnující různé tělesné systémy, včetně hypospadie, dysmorfických rysů tváře, účinků na neurální trubici, kraniofaciální dysmorfie (mikrocefalie) a abnormalit prstů. Údaje ze studie registru naznačují zvýšení rizika narození menších novorozenců, než by odpovídalo gestačnímu věku, nebo novorozenců se sníženou tělesnou délkou ve srovnání s monoterapií lamotriginem.

U dětí vystavených fenobarbitalu v průběhu těhotenství byly hlášeny poruchy vývoje nervového systému. Studie týkající se rizika poruchy vývoje nervového systému u dětí vystavených fenobarbitalu v průběhu těhotenství jsou protichůdné a riziko nelze vyloučit. Předklinické studie rovněž uváděly nežádoucí účinky na vývoj nervového systému (viz bod 5.3).

Fenobarbital může být používán v průběhu těhotenství pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení dalších vhodných možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky.

Bezpečnostní opatření během těhotenství

Pokud po opětovném zhodnocení léčby fenobarbitalem není vhodná žádná jiná možnost léčby, má být použita nejnižší účinná dávka fenobarbitalu. Žena musí být informována v plném rozsahu a musí porozumět rizikům spojeným s užíváním fenobarbitalu v průběhu těhotenství. Jelikož jsou deformity s velkou pravděpodobností způsobené maximálními koncentracemi v séru, je třeba denní dávku rozdělit do několika malých dávek podávaných v průběhu dne. Sérová koncentrace fenobarbitalu může v prvním měsíci těhotenství poklesnout a v šestinedělí se může zvýšit na hladinu naměřenou před otěhotněním. Sérovou koncentraci je třeba pravidelně sledovat až do konce šestinedělí, aby po porodu nedošlo k intoxikaci.

Pacientky léčené fenobarbitalem mají před početím a v průběhu těhotenství vhodným způsobem doplňovat kyselinou listovou.

Účinky na novorozence

K zabránění poruch krvácivosti, způsobených nedostatkem vitamínu K, je na místě profylaktické perorální podávání vitamínu K1 v posledním měsíci těhotenství a rovněž je vhodné podání vitamínu K1 novorozenci bezprostředně po porodu. Navíc je zapotřebí sledovat novorozence, zda nejeví známky krvácení.

Při užívání fenobarbitalu ve třetím trimestru těhotenství se mohou u novorozence objevit abstinenční příznaky, včetně sedace, hypotonie a poruchy sání. Tyto příznaky se objevují zejména, pokud novorozenci nejsou kojeni. Tito kojenci proto musí být pod pediatrickým dohledem.

Kojení

Fenobarbital přechází do mateřského mléka. Ženy užívající vysoké dávky fenobarbitalu by neměly kojit. U žen užívajících nízké dávky fenobarbitalu je nutné zvážit riziko abstinenčních příznaků u nekojených kojenců v porovnání s rizikem farmakologických účinků (sedace se snížením sacího reflexu a následné ztráty tělesné hmotnosti). Sérová koncentrace volného fenobarbitalu může být u kojeného dítěte vyšší než u matky, protože množství fenobarbitalu přijímaného v děloze a při kojení se hromadí z důvodu jeho pomalejší eliminace u novorozenců. Kojené děti proto musí být pečlivě sledovány s ohledem na možné nežádoucí účinky (sedaci). Je-li to nutné, mělo by kojení být zahájeno po skončení časného neonatálního období. U kojených dětí je nutné pravidelně sledovat mimo klinický stav také sérovou koncentraci fenobarbitalu. Odstavení kojence je třeba provádět pomalu v průběhu několika týdnů. V případě náhlého odstavení musí kojence monitorovat lékař.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fenobarbital může i při správném dávkování natolik změnit reakční schopnosti, že tím může být ovlivněna schopnost aktivní účasti v dopravě a při obsluze strojů. To platí ve zvýšené míře při současném požití alkoholu.

Je proto vhodné, aby osoby, které používají fenobarbital, alespoň v prvních dnech léčby neřídily motorová vozidla, neobsluhovaly stroje a nevykonávaly činnost, vyžadující zvýšenou pozornost. Rozhodnutí v jednotlivých případech přísluší ošetřujícímu lékaři s přihlédnutím k individuálním reakcím pacienta a k aktuální dávce přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů dle terminologie MedDRA a podle frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Poškození kostní dřeně, megaloblastová anémie po dlouhodobém používání.

Není známo: leukocytóza, lymfocytóza, leukopenie, agranulocytóza nebo trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: Hypersenzitivní reakce (horečka, poruchy funkce jater, hepatitida, lymfadenóza, leukocytóza, lymfocytóza, fotosenzitizace, kožní vyrážky, též závažné kožní reakce jako např. exfoliativní dermatitida, multiformní erytém, viz také níže v bodě „Poruchy kůže a podkožní tkáně“).

Není známo: Zkřížené alergické reakce s jinými antiepileptiky (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

Velmi vzácné: Snížená hladina hormonů štítné žlázy (zejména při kombinované léčbě s dalšími antikonvulzivy).

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: Zmatenost.

Časté: Paradoxní stavy excitace u dětí a starších osob, úzkost, podrážděnost, nervozita.

Méně časté: Depresivní poruchy.

Není známo: Abnormální chování u dětí, zejména hyperaktivita. Abstinenční syndrom po náhlém vysazení po dlouhodobé léčbě.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Sedace, únava, spavost, slabost, poruchy rovnováhy, zpomalení reakcí, závrať, bolest hlavy, ataxie, kognitivní poruchy.

Není známo: Podávání fenobarbitalu může paradoxně vyvolat epileptické záchvaty (např. absence).

Po večerním podání může být následující ráno narušena reakční schopnost z důvodu snížené koncentrace a únavy.

Cévní poruchy

Méně časté: Oběhové poruchy s hypotenzí vedoucí až k šoku.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: Respirační deprese.

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Nausea, zvracení, zácpa, epigastrický diskomfort.

Není známo: Hyperplazie dásně.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Porucha funkce jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4).

Velmi vzácné: Pemphigus vulgaris.

Není známo: Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné: Osteopenie, rachitida.

Velmi vzácné: Dupuytrenova kontraktura, často s hypertrofií prstových kloubů a pojivové tkáně, periarthritis humeroscapularis (zmrzlé rameno).

Není známo: Artralgie, fibromatóza

U pacientů dlouhodobě léčených fenobarbitalem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin (viz také bod 4.4). Mechanismus, kterým fenobarbital ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Porucha funkce ledvin.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Sexuální dysfunkce (snížení libida, impotence).

Vyšetření

Není známo: Pokles hladiny kyseliny listové.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování:

Známky předávkování mohou u některých pacientů nastat při koncentracích od 30 µg/ml.

Příznaky předávkování fenobarbitalem mohou zahrnovat následující: závrať, stupor, kardiovaskulární deprese s hypotonií, selhání ledvin, hypotermie, puchýře, nystagmus v krajních polohách a při přímém pohledu, snížená pozornost, oslabení šlachových reflexů, minimální ataxie, ataxie s pohotovostí k pádům, somnolence, spánek, semikóma, kóma, deprese dýchání, šok s dilatací pupil. Předávkování fenobarbitalem může mít fatální následky.

Léčba předávkování:

Při intoxikaci barbituráty je zapotřebí přijmout následující opatření: respirační a oběhová podpora, eliminaci látky z těla všeobecně pozdržet až do příjezdu do nemocnice. Poté nejméně jednou za hodinu kontrolovat puls, krevní tlak, respiraci a rektální teplotu.

K odstranění fenobarbitalu z gastrointestinálního traktu a systémově absorbovaného fenobarbitalu se doporučují opakované perorální dávky aktivního medicínského uhlí.

Další (přídavné) možnosti: Alkalizovaná forsírovaná diuréza, hemodialýza, hemoperfúze.
Pozor: Epinefrin (adrenalin) může zhoršit hypotonii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, barbituráty a deriváty
ATC kód: N03AA02

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku barbiturátů není zcela znám. Předpokládá se, že posilují inhibici synaptického přenosu zprostředkovanou GABA vazbou na komplex receptor GABA a chloridového kanálu. Kromě toho presynapticky potlačují uvolnění excitačního mediátoru a zpomalují – zvláště při vyšších koncentracích – aktivitu neuronů. Svazky impulzů jsou inhibovány silněji než impulzy jednotlivé, což je důležité pro antikonvulzivní vlastnosti. Hovoří se o tom, že barbituráty postsynapticky inhibují kanály glutamátového receptoru. Potlačení aktivity CNS závisí na dávce. Se zvyšující se dávkou přechází supresivní účinek do hypnotického a narkotického účinku. Navíc má fenobarbital značný antikonvulzivní účinek.

Anikonvulzivní účinky:

Dávky, které u myši zabrání výskytu elektricky nebo chemicky vyvolaných konvulzí, se u fenobarbitalu pohybují v dolní polovině dávky působící sedativním účinkem.

Zabránění tonické křečové fáze

	Elektrošok (20 mA, 50 Hz, 1 sec.) DE ₅₀ mg/kg p.o.	Penetrazolový šok (50 mg/kg i.v.) DE ₅₀ mg/kg p.o.
fenobarbital	13,7 (12,1-15,5)	11,8 (9,5-15,3)

Trankvilizující účinek:

Trankvilizující účinek lze u zvířat experimentálně sledovat potlačením nepřátelského chování u kočky a myši. DE₅₀ pro fenobarbital činí u myši 38,0 mg/kg, podané p.o., kdežto u koček 25,6 mg/kg p.o. Také tyto dávky se pohybují ještě v dolní polovině všeobecně sedativně působící dávky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérová koncentrace:

S antikonvulzivním účinkem: 10-40 µg/ml, u většiny pacientů dostačuje 15-25 µg/ml, toxická hladina ≥ 50 µg/ml.

Absorpce

Fenobarbital je téměř úplně absorbován po perorálním podání. T_{max} u dospělých činí při p.o. podání 0,5 – 4 hodin.

Distribuce

Distribuční objem je u dospělých 0,66-0,88 l/kg, u dětí 0,56 až 0,97 l/kg.

Fenobarbital dobře prostupuje hematoencefalickou bariérou, rovněž tak prostupuje placentou a přechází do mateřského mléka. Jeho koncentrace v mateřském mléce dosahuje cca 10 % až 45 % sérové koncentrace u matky.

Vazba na plazmatické bílkoviny je 40-60 %. U novorozenců je nižší.

Biotransformace

Fenobarbital se částečně metabolizuje v játrech jak hydroxylací zprostředkovanou cytochromem P450 (primárně CYP2C9, CYP2C19 a CYP2E1 v menší míře), tak glukuronidací.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých je 75 až 120 hodin. Ustáleného stavu je dosaženo během 2-3 týdnů.

Metabolické produkty fenobarbitalu se vylučují převážně močí. Od 10 do 40 % podané dávky se vylučuje v nezměněné podobě ledvinami. Fenobarbital je odstranitelný hemodialýzou a hemoperfuzí, snížení plazmatické koncentrace na polovinu výchozí hodnoty se při dialýze dosáhne za cca 2 hodiny.

Rychlost eliminace fenobarbitalu závisí na věku. Je vyšší u dětí a dospívajících, eliminace u novorozenců je jasně pomalejší. Proto se při stanovení dávky má vzít v úvahu i věk pacienta.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické vlastnosti

Vyšetřované druhy vykazovaly při krátkodobé a dlouhodobé perorální léčbě fenobarbitalem hepatotoxicitu a neurotoxicitu.

Z dostupných údajů se usuzuje, že fenobarbital nemá při klinickém použití žádný genotoxický potenciál.

U potkanů a myší se po léčbě fenobarbitalem v rámci dlouhodobých studií zkoumajících potenciál vyvinuly hepatální neoplazie s maligními jaterními tumory. Krátkodobé studie u potkanů a dlouhodobé studie u myší zjistily nádorotvorné vlastnosti fenobarbitalu. Diskutuje se o tom, že příčinou je indukce jaterního enzymatického systému.

Publikované studie uvádějí teratogenní účinky (morfologické defekty) u hlodavců vystavených fenobarbitalu. Rozštěp patra je hlášen konzistentně ve všech předklinických studiích, ale v jednotlivých studiích nebo u jednotlivých druhů jsou rovněž hlášeny další malformace (např. umbilikální hernie, spina bifida, exencefalie, exomfalos s fúzí žebířů).

I když údaje z publikovaných studií nejsou konzistentní, byl fenobarbital podáván potkanům/myším v průběhu gestace nebo v časném postnatálního období spojen navíc s nepříznivými účinky na vývoj nervového systému, včetně alterace pohybové aktivity, kognitivních funkcí a vzorců učení.

Údaje k akutní toxicitě:

<u>Zvířecí druh</u>	<u>Způsob aplikace</u>	<u>LD₅₀ [mg/kg]</u>
Myš	p.o.	325
	i.p.	235
Potkan	p.o.	660
	i.p.	190
Králík	i.v.	185
Kočka	p.o.	175

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mikrokrytalická celuloza
želatina
monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
kyselina stearová

koloidní bezvodý oxid křemičitý – pouze Phenaemal

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bílá PE lahvička s PP šroubovacím uzávěrem s dětskou pojistkou a kroužkem originality, krabička.

Velikost balení: 50 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DESITIN Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg,
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Phenaemal: 21/1023/92-S/C
Phenaemaletten: 21/1024/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 10. 2023