

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PHEMITON 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg metilfenobarbitala.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Tablete so bele, okrogle, s premerom 10 mm ter z gladko površino z napisom PLIVA na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje epilepsije (generaliziranih tonično-kloničnih in parcialnih, psihomotoričnih napadov) in vročinskih krčev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo je potrebno odmerjati previdno in počasi glede na potrebe in odziv bolnika. Zdravilo je priporočeno vzeti v enkratnem odmerku zvečer, če prihaja do napadov ponoči, ali čez dan, če so napadi podnevi.

Odrasli

Običajni odmerek za odrasle je od 400 do 600 mg na dan. Bolnik lahko zaužije zdravilo enkrat ali večkrat na dan.

Skupnega dnevnega odmerka 600 mg se ne sme preseči.

Oslabljeni in starejši bolniki

Pri oslabeledih in starejših bolnikih je potreben nižji odmerek, od 100 do 400 mg na dan.

Bolniki z okvaro jeter ali ledvic

Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic je potreben nižji odmerek, od 100 do 400 mg na dan.

Pediatrična populacija

Otroci, stari do 5 let

Priporočeni odmerki za otroke, mlajše od 5 let, so od 15 mg do 30 mg trikrat ali štirikrat na dan.

Otroci, starejši od 5 let

Priporočeni odmerki za otroke, starejše od 5 let, so od 30 mg do 60 mg trikrat ali štirikrat na dan.

Celoten dnevni odmerek (od 6 do 8 mg/kg telesne mase) se lahko zaužije v enkratnem odmerku (zvečer).

Hitra prekinitev zdravljenja z metilfenobarbitalom lahko povzroči epileptične napade ali epileptični status, zato je potrebno odmerke zmanjševati postopno (*glejte tudi poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi"*).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino (metilfenobarbital), druge barbiturate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Bolniki s porfirijo, demenco, odpovedjo jeter ali ledvic;
- Hiperkinetični otroci.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri sočasnem zdravljenju epilepsije z več zdravili obstaja možnost njihovega medsebojnega delovanja. Priporočeno je spremljanje koncentracije antiepileptikov v krvi.

Uporabi metilfenobarbitala se je potrebno izogibati pri oslabelih bolnikih, bolnikih z zlorabo alkohola ali drugih drog v anamnezi

Metilfenobarbital je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z veliko depresijo, ker lahko CNS-zaviralni učinki metilfenobarbitala poslabšajo stanje bolnika. Previdnost pri uporabi metilfenobarbitala je potrebna pri starejših bolnikih zaradi večje verjetnosti, da se na zdravljenje odzovejo z vznemirjenostjo, zmedenostjo ali depresijo. Zmanjšanje odmerka pri starejših bolnikih je potrebno zaradi okvare delovanja ledvic in jeter.

Metilfenobarbital je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih s hipertiroidizmom, sladkorno boleznijo, težko anemijo, šokom in z uremijo.

Pri dolgotrajnem zdravljenju z metilfenobarbitalom je potrebno občasno spremljati vrednosti jetrnih in ledvičnih parametrov ter krvno sliko.

Pri dolgotrajnem zdravljenju z metilfenobarbitalom je priporočeno dodajanje vitamina D in folne kisline, da se prepreči osteomalacija ali megaloblastno anemijo.

Ob izpostavljanju nosečnic antiepileptikom se lahko pri novorojenčkih pojavijo krvavitve zaradi okvar pri koagulaciji. Zato je potrebno materi pred porodom ali dojenčku po porodu dati vitamin K.

Metilfenobarbital je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z močnimi akutnimi ali kroničnimi bolečinami, ker lahko prikrije simptome ali paradokсно ekscitacijsko reakcijo.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvaro jeter, ker se zdravilo presnavlja v jetrih, ali odpovedjo ledvic. Ker se do 50 % zdravilne učinkovine izloči z urinom, lahko disfunkcija ledvic poveča toksičnost metilfenobarbitala.

Barbiturati lahko povzročijo depresijo dihanja, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z bronhoplevropnevmonijo ali katero koli okužbo dihal.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem in bolnikih z miastenijo gravis ter miksedomom je potrebna previdnost pri uporabi in odmerjanju metilfenobarbitala. Predpisovati je potrebno najnižje še delujoče odmerke, da se zmanjša možnost akutnega ali kroničnega prevelikega odmerjanja.

Dolgotrajno zdravljenje z metilfenobarbitalom lahko povzroči odvisnost!

Odvisnost se lahko pojavi tudi pri kratkotrajni uporabi terapevtskih odmerkov. Hitra prekinitve zdravljenja z metilfenobarbitalom lahko povzroči epileptične napade ali epileptični status, zato je potrebno odmerke zmanjševati postopno nekaj tednov.

Odtegnitveni simptomi se pojavijo po nekaj urah in spominjajo na odtegnitvene simptome alkohola: ti vključujejo šibkost, anksioznost, glavobol, omotico, razdražljivost, tremor, navzeo, bruhanje, krče v trebuhu, nespečnost, motnje vidnega zaznavanja, trzanje mišic in tahikardijo. Po dnevu ali dveh se lahko razvijeta tudi ortostatska hipotenzija in konvulzije, ki včasih vodijo v epileptični status.

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za metilfenobarbital.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

Pri uporabi metilfenobarbitala so poročali o pojavu življenjsko nevarnih kožnih reakcij kot sta Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN). Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter jih skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava kožnih reakcij. Nevarnost pojava SJS ali TEN je največja v prvih tednih zdravljenja. Če se pojavijo simptomi ali znaki SJS ali TEN (npr. napredujoči izpuščaj, pogosto z mehurji ali lezijami na sluznicah), je treba zdravljenje z metilfenobarbitalom prekiniti. Obvladovanje SJS in TEN je najuspešnejše z zgodnjo diagnozo in takojšnjo ukinitvijo zdravila, za katerega obstaja sum, da bi lahko povzročilo navedeni obolenji. Zgodnja ukinitve je povezana z boljšo prognozo. Če se med uporabo metilfenobarbitala razvijeta SJS ali TEN, metilfenobarbitala temu bolniku ne smemo ponovno uvesti.

Pediatrična populacija

Fenobarbital je potrebno pri otrocih uporabljati previdno, ker se lahko pri njih pogosteje pojavijo paradokсне reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Barbiturati lahko vplivajo na delovanje ostalih zdravil, predvsem preko indukcije jetrnih mikrosomov. Posledica indukcije encimov je zmanjšanje, v nekaterih primerih pa tudi povečanje njihovega terapevtskega učinka ali toksičnosti. Prav tako pa lahko tudi druga zdravila vplivajo na delovanje barbituratov in njihove koncentracije v plazmi.

Antikoagulanti

Barbiturati zmanjšajo ravni dikumarola v plazmi in tako upočasnijo hitrost strjevanja krvi, ki se meri s protrombinskim časom. Zaradi indukcije mikrosomov in posledičnim povečanjem presnove se zmanjša delovanje peroralnih antikoagulantov (kot so varfarin, acenokumarol, dikumarol in fenoprokumon). Pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z barbiturati bo morda potrebna prilagoditev odmerka antikoagulantov.

Antidepresivi

Antidepresivi lahko z zmanjšanjem epileptičnega praga nasprotujejo učinkom barbituratov. Zaviralci MAO lahko z inhibicijo presnovnih encimov okrepijo delovanje barbituratov.

Antiepileptiki

Vpliv barbituratov na presnovo fenitoina je lahko spremenljiv (učinek je lahko povečan oz. ga ni). Zaradi tega je potrebno v primeru kombiniranega zdravljenja spremljati ravni fenitoina in barbituratov v krvi. Natrijev valproat in valprojska kislina upočasnita presnovo barbituratov, zaradi česar je potrebno redno spremljanje ravni barbituratov v krvi ter prilagoditev odmerka.

Antipsihotiki

Antipsihotiki lahko z zmanjšanjem epileptičnega praga nasprotujejo učinkom barbituratov ter ostalih antiepileptikov.

Zaviralci osrednjega živčnega sistema

Sočasna uporaba ostalih zaviralcev osrednjega živčnega sistema, tudi ostalih sedativov, hipnotikov, anksiolitikov, antihistaminov, disulfirama ali alkohola, lahko poveča depresijo.

Kortikosteroidi

Barbiturati povečajo presnovo eksogenih kortikosteroidov, verjetno zaradi indukcije mikrosomskih encimov jeter. Pri bolnikih, zdravljenih s kortikosteroidi, bo pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z barbiturati potrebna prilagoditev odmerka kortikosteroidov.

Doksiciklin

Razpolovni čas doksiciklina je lahko skrajšan tudi do 2 tedna po prekinitvi zdravljenja z barbiturati.

Delovanje je verjetno povezano z indukcijo mikrosomskih encimov jeter, ki presnavljajo antibiotik. Pri sočasni uporabi barbituratov in doksiciklina je potrebno skrbno spremljanje kliničnega odziva na doksiciklin.

Grizeofulvin

Barbiturati z vplivom na absorpcijo peroralnega grizeofulvina zmanjšajo njegove ravni v krvi. Terapevtski odgovor tega učinka še ni znan, vendar se svetuje izogibanje sočasne uporabe teh dveh zdravil.

Steroidni hormoni

Pri veliko primerih zdravljenja z antiepileptiki so poročali o neuspešnosti peroralnih kontraceptivov ter vmesnih krvavitvah. Barbiturati zmanjšajo učinek estrogena in progesterona, saj pospešijo njun očistek z indukcijo encimov. Ženskam, ki jemljejo barbiturate, je potrebno predlagati drugo metodo zaščite.

Druge interakcije

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi metilfenobarbitala ter antiaritmikov (dizopiramida, kinidina), zdravil za znižanje krvnega tlaka, vključno z zaviralci beta kot sta metopropol in propranolol, in zaviralci kalcijevih kanalčkov, srčnih glikozidov ter furosemida, teofilina, cimetidina, tiroksina, kloramfenikola, rifampicina, metronidazola in nekaterih peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Barbiturati prehajajo preko posteljice. Barbiturati pri nosečnicah povzročajo pogostejše anomalije plodu. Zdravljenje z barbiturati v zadnjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči razvoj odvisnosti kar povzroči odtegnitveni sindrom pri otroku. Prav tako lahko zaradi zmanjšane koncentracije vitamina K pride do poporodnih motenj koagulacije pri otroku. Metilfenobarbital škodljivo farmakološko vpliva na nosečnost in/ali zarodek/novorojenčka. Zdravila Phemiton se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Manjše količine se izločajo z materinim mlekom, zato je pri predpisovanju barbituratov doječim materam potrebna previdnost. Uporaba lahko povzroči somnolenco pri dojenčku.

Pred uporabo zdravljenja z metilfenobarbitalom v obdobju nosečnosti ali dojenja, je potrebno skrbno pretehtati potencialne koristi in tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Phemiton ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, še zlasti na začetku zdravljenja, pri spreminjanju odmerkov ali ob sočasnem uživanju alkohola. Oceno sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev poda zdravnik glede na osnovno bolezen, odziv na zdravljenje in izražene neželene učinke zdravila.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni v skupine po pogostosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana pogostnost: megaloblastna anemija.

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: pomanjkanje folata (pri dolgotrajni uporabi).

Psihiatrične motnje

Neznana pogostnost: depresivno razpoloženje, nemir in zmedenost (se lahko pojavita pri starostnikih ali ob prisotnosti bolečine), odvisnost (fizična in psihična odvisnost se lahko pojavita pri dolgotrajni uporabi ali pri velikih odmerkih), hiperekscitabilnost (se lahko pojavi pri otrocih), mentalna depresija, nočne more, živčnost, halucinacije, nespečnost, anksioznost, letargija.

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost: omotica (vrtočlavica), zaspanost, nenormalno mišljenje, nistagmus*, ataksija*, nevralgija, somnolenca, glavobol, hiperkinezija.

Srčne bolezni

Neznana pogostnost: zmanjšana cirkulacija, bradikardija, sinkopa.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznana pogostnost: težave z dihanjem (se lahko pojavijo pri visokih odmerkih), hipoventilacija, apneja.

Bolezni prebavil

Neznana pogostnost: slabost, bruhanje, driska, zaprtje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost: hepatitis, okvarjeno delovanje jeter.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: resne neželene reakcije na koži: Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«)

Neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije (makulopapulozni, ošpicam ali škrlatinki podobni izpuščaji, ekfoliativni dermatitis), angioedem.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: mialgija, artralgija.

Poročali so o zmanjšanju mineralne kostne gostote, pojavu osteopenije, osteoporozе in zlomov pri bolnikih, na dolgotrajnem zdravljenju z metilfenobarbitalom. Mehanizem, preko katerega metilfenobarbital vpliva na kostno preoblikovanje še ni poznan.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Neznana pogostnost: nenavadna reakcija na zdravilo (pri starostnikih ali ob prisotnosti bolečine se lahko pojavi paradokсна vznemirjenost), razdražljivost (se lahko pojavi pri otrocih), odvisnost (posebno pri dolgotrajni uporabi ali pri velikih odmerkih).

Preiskave

Neznana pogostnost: znižanje krvnega tlaka, zvišana telesna temperatura.

*pri visokih odmerkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksični odmerki barbituratov nihajo. Na splošno 1 g večine barbituratov pri odraslih povzroči resno zastrupitev. Pogosto se smrt pojavi po zaužitju od 2 g do 10 g. Zastrupitev z barbiturati je podobna zastrupitvi z alkoholom, bromidom in nekaterim nevrološkim motnjam.

Znaki prevelikega odmerka so zmedenost, motnje zavesti in težave z dihanjem, ki lahko napredujejo do Cheyne-Stokesovega dihanja, arefleksija, konstrikcija (pri močni zastrupitvi lahko tudi paralitična dilatacija) zenic, oligurija, tahikardija, hipotenzija, znižana telesna temperatura in koma. Pojavi se lahko tudi sindrom šoka (apneja, cirkulatorni kolaps, dihalni zastoj in smrt).

Bolniku je potrebno izprati želodec in vzdrževati delovanje srca, ledvic, dihal ter elektrolitsko ravnovesje. Pri ohranjenem delovanju ledvic se lahko pospeši diureza z alkalizacijo urina. Barbiturate se lahko pospešeno odstrani s hemodializo in s hemoperfuzijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Barbiturati in njihovi derivati.

Oznaka ATC: N03AA01.

Metilfenobarbital je antiepileptik iz skupine barbituratov. Kemično je metilirana oblika fenobarbitala. Hipnotični učinek je manjši, antikonvulzivno delovanje pa je podobno delovanju fenobarbitala. Antikonvulzivno delovanje je posledica počasnejšega prevajanja impulzov prek osrednjega živčevja in zvišanja praga električne stimulacije

motorične skorje. Novejše raziskave so pokazale, da sta sedativno-hipnotično in antikonvulzivno delovanje posledica okrepljenega inhibicijskega delovanja γ -aminomaslene kisline (GABA). Zaradi slabšega hipnotičnega delovanja ne povzroča zaspanosti tekom dneva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Metilfenobarbital se po peroralni aplikaciji hitro absorbira in prične delovati že po 30 minutah.

Porazdelitev

Koncentracija v plazmi je največja po 2 do 3 urah. Na beljakovine plazme se veže približno 40 % učinkovine. Biološka uporabnost je približno 95-odstotna.

Biotransformacija

Metabolizira se v jetrih, predvsem z demetilacijo. Biološka razpolovna doba pri otrocih je približno 75 ur, pri odraslih pa 100 ur. Pri starejših ljudeh in bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in jeter se podaljša.

Izločanje

Približno 25 % učinkovine se izloči v nespremenjeni obliki s sečem, preostanek pa v obliki metabolitov, vezanih na glukuronsko kislino.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave na živalih so pokazale, da je fenobarbital pri doživljenjskem zdravljenju karcinogen pri miših in podganah. Pri miših v poznejši življenjski dobi povzroča nastanek benignih in malignih tumorjev, pri podganah pa benignih tumorjev jeter. Klinične raziskave niso potrdile karcinogenosti fenobarbitala pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- koruzni škrob
- želatina
- smukec
- magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 50 tabletami (5 x 10 tablet v PVC/Al pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pliva Ljubljana d. o. o.,
Pot k sejmišču 35,
1231 Ljubljana - Črnuče, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/01253/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.04.1994
Datum zadnjega podaljšanja: 08.03.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 4. 2021