

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Phemiton 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 200 mg metilfenobarbitala.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Bijele, okrugle tablete, ukošenih rubova i glatke površine s urezom s jedne strane i natpisom PLIVA s druge strane tablete. Promjer tablete je 10 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Generalizirani epileptički napadaji: toničko-klonički napadaji (*grand mal*) i apsans napadaji (*petit mal*).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje se započinje s najnižom dozom i postepeno se doza povisuje u periodu od nekoliko dana, do optimalne doze. Treba voditi računa o individualnim potrebama bolesnika i odgovoru na liječenje.

Odrasli

Preporučena dnevna 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

U nemoćnih i starijih bolesnika nužne su manje doze (100 - 400 mg).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nužne su manje doze (100 - 400 mg).

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi do 5 godina: 15-30 mg 3-4 puta na dan.

Djeca starija od 5 godina: 30-60 mg 3-4 puta na dan.

Nagli prekid liječenja metilfenobarbitalom može uzrokovati epileptičke napadaje ili pojavu epileptičkog statusa, zbog čega se doza mora smanjivati postupno (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Lijek je namijenjen za peroralnu primjenu.

Preporučuje se jednokratnu dozu uzeti uvečer ako se napadaji javljaju noću i/ili tijekom dana ako se napadaji javljaju danju.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge barbiturate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Anamnestički podatak porfirije.
- Teška respiratorna depresija (ili pogoršanje respiratorne funkcije).
- Znatno oštećena funkcija jetre ili bubrega.
- Stanja onemoćalosti, senilnosti, alkoholiziranosti i pri drugim zlouporabama lijekova ili uz povijest takve zlouporabe.
- Hiperaktivnost u djece.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Metilfenobarbital treba s krajnjim oprezom davati bolesnicima s velikom depresivnom epizodom jer se depresijskim djelovanjem lijeka na središnji živčani sustav stanje bolesnika može pogoršati.

Stariji bolesnici skloniji su na lijek reagirati ekscitacijom, konfuzijom ili depresijom, te se u toj populaciji bolesnika trebaju primijeniti reducirane doze.

Metilfenobarbital se mora oprezno davati bolesnicima s hipertireozom, dijabetes melitusom, teškom anemijom, šokom i uremijom.

Metilfenobarbital treba oprezno davati bolesnicima s teškom akutnom ili kroničnom boli jer postoji mogućnost 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 oštećenom funkcijom bubrega ili zatajenjem bubrega. Zatajenje bubrega može dovesti do toksičnosti metilfenobarbitala, jer se do 50 % lijeka izlučuje urinom.

Barbiturati mogu uzrokovati respiratornu depresiju, te ih stoga valja oprezno davati bolesnicima s bronhopneumonijom i drugim infekcijama dišnog sustava.

Oprez i pažljiva prilagodba doze je potrebna kad se metilfenobarbital propisuje bolesnicima s oštećenom srčanom funkcijom te bolesnicima s mijastenijom gravis i miksedemom. Treba propisati najmanju moguću dozu lijeka kako bi se smanjila mogućnost akutnog ili kroničnog predoziranja.

Nagli prekid liječenja metilfenobarbitalom može uzrokovati epileptičke napadaje ili pojavu epileptičkog statusa, čak i kada se daje u manjim ukupnim dnevnim dozama, zbog čega je doza potrebno smanjivati postepeno.

Pri kombiniranoj terapiji epilepsije bitno je voditi računa o interakcijama lijekova. Preporučuje se pratiti koncentraciju antiepileptika u krvi.

Pri dugotrajnom liječenju metilfenobarbitalom katkada je nužno pratiti pokazatelje jetrene i bubrežne funkcije, kao i krvnu sliku.

Pri dugotrajnom liječenju metilfenobarbitalom preporučuje se uzimanje vitamina D i folatne kiseline radi sprječavanja osteomalacije i megaloblastične anemije.

Izloženost antikonvulzivima *in utero* može rezultirati krvarenjem u ranom neonatalnom periodu uslijed koagulacijskih poremećaja, zbog čega majci prije poroda ili novorođenčetu po rođenju treba dati vitamin K.

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 tijekom nekoliko dana ili tjedana. Simptomi ustezanja jednaki su onima koji se javljaju kod ustezanja od alkohola, a uključuju: nekoliko sati strahovanja i slabosti, a nakon toga anksioznost, glavobolju, omaglicu, razdražljivost, tremor, mučninu i povraćanje, abdominalnu grčeve, nesanicu, iskrivljenu vizualnu percepciju, trzaje mišića i tahikardiju. Nakon dan-dva se može razviti ortostatska hipotenzija i konvulzije koje mogu dovesti do epileptičkog statusa.

Suicidalne misli i ponašanje opisani su u bolesnika koji su liječeni antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih placebo kontroliranih studija antiepileptika također je pokazala malo povećanje rizika pojave suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i kod primjene metilfenobarbitala. Stoga bolesnike koji su na terapiji antiepilepticima treba pažljivo pratiti u smislu pojave znakova suicidalnih misli i ponašanja, a po potrebi se treba primijeniti i prikladno liječenje. Bolesnici (i njihovi skrbnici) trebaju biti upoznati s mogućnošću pojave suicidalnih misli i ponašanja, te savjetovati da u slučaju pojave tih znakova odmah potraže savjet liječnika.

Po život opasne kožne reakcije Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) prijavljene su uz primjenu metilfenobarbitala. Bolesnike se mora savjetovati o znakovima i simptomima te pažljivo nadzirati radi pojave kožnih reakcija. Rizik pojave SJS-a ili TEN-a najveći je tijekom prvih tjedana terapije. Ako su prisutni simptomi ili znakovi SJS-a ili TEN-a (npr. progresivan kožni osip često s mjehurima ili mukoznim lezijama), liječenje metilfenobarbitalom mora se prekinuti. Najbolji rezultati u zbrinjavanju SJS-a i TEN-a postižu se ranom dijagnozom i trenutnim prekidom terapije suspektnim lijekom. Rano ukidanje lijeka povezano je s boljom prognozom. Metilfenobarbital se više nikad ne smije ponovno uvesti u terapiju bolesnicima koji su tijekom njegove prethodne primjene razvili SJS ili TEN.

Pedijatrijska populacija

Metilfenobarbital je potrebno s posebnim oprezom davati djeci; ona su sklonija reakcijama paradoksalne ekscitacije na metilfenobarbital.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Barbiturati mogu utjecati na djelovanje brojnih drugih lijekova, uglavnom pospješujući njihov metabolizam, 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

Barbiturati snižavaju razine dikumarola u plazmi i posljedično smanjuju antikoagulacijsku aktivnost, odnosno produljuju protrombinsko vrijeme.

Barbiturati mogu inducirati jetrene mikrosomalne enzime, što može rezultirati pojačanjem metabolizma i smanjenim odgovorom na razne oralne antikoagulanse (npr. varfarin, acenokumarol, dikumarol i fenprokumon). U 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 metabolizma MAO inhibitori mogu pojačati učinak barbiturata.

Antiepileptici

Učinak barbiturata na metabolizam fenitoina može biti promjenjiv. Prema pojedinim autorima može doći do ubrzanja metabolizma, dok prema drugima metabolizam ostaje nepromijenjen. Zbog nepredvidivosti učinka barbiturata na metabolizam fenitoina, razine tih lijekova u krvi se moraju kontrolirati češće kad se daju istovremeno. Natrijev valproat i valproatna kiselina smanjuju metabolizam barbiturata, stoga treba pratiti razine barbiturata u krvi i po potrebi prilagoditi doziranje.

Antipsihotici

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

Depresori središnjeg živčanog sustava

Istodobna uporaba drugih depresora središnjeg živčanog sustava, uključujući druge sedative ili hipnotike, anksiolitike, antihistaminike, disulfiram ili alkohol, može potencirati depresivni učinak.

Antineoplastici (gefitinib)

Istodobna primjena barbiturata, koji su induktori izoenzima CYP3A4 može pojačati metabolizam gefitiniba i sniziti koncentracije gefitiniba u plazmi. Stoga istodobna primjena barbiturata i gefitiniba može smanjiti djelotvornost antineoplastičnog liječenja te se treba izbjegavati.

Kortikosteroidi

Barbiturati povećavaju metabolizam egzogenih kortikosteroida, vjerojatno zbog indukcije jetrenih mikrosomalnih enzima. U bolesnika koji su na terapiji kortikosteroidima, uvođenje ili prestanak uzimanja barbiturata može zahtijevati prilagodbu doze.

Grizeofulvin

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

Doksiciklin

Barbiturati skraćuju poluvijek eliminacije doksiciklina sve do dva tjedna nakon prekida liječenja barbituratima. Za taj mehanizam je vjerojatno odgovorna indukcija jetrenih mikrosomalnih enzima koji metaboliziraju doksiciklin. Kod istodobne primjene fenobarbitala i doksiciklina treba pažljivo pratiti klinički odgovor na doksiciklin.

Ksantini

Istovremena primjena barbiturata sa ksantinima, poput aminofilina ili teofilina, može povećati metabolizam ksantina indukcijom hepatskih mikrosomalnih enzima, rezultirajući povećanim klirensom teofilina; također istovremena primjena može antagonizirati hipnotičke učinke barbiturata.

Spolni hormoni

Tijekom liječenja antiepilepticima opisani su slučajevi neučinkovitosti oralnih kontraceptiva i pojave probojnog krvarenja. Barbiturati povećavaju klirens estrogena i progesterona indukcijom enzima, time umanjujući njihov učinak. Stoga se mogu predložiti alternativne metode kontracepcije ženama koje uzimaju barbiturate.

Lijekovi za liječenje infekcije HIV-om

Barbiturati mogu povećati metabolizam delavirdina, što može značajno sniziti koncentraciju i djelotvornost delavirdina. Također, delavirdin inhibira metabolizam barbiturata. Stoga se ne preporučuje istovremena primjena, no ako je to potrebno, treba pomno pratiti potencijalne promjene učinkovitosti i koncentracije obje terapije.

CYP2C9 izoenzimi

Budući da su barbiturati substrati CYP2C9, a vorikonazol inhibira taj izoenzim, vorikonazol može teoretski povisiti serumske koncentracije barbiturata; vorikonazol se smatra kontraindiciranim s istovremenom primjenom barbiturata.

Imunosupresivni lijekovi (ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus)

Fenobarbital (glavni metabolit metilfenobarbitala) može inducirati metabolizam ciklosporina, sirolimusa, everolimusa ili takrolimusa u crijevu ili jetri. Istovremena primjena fenobarbitala ili sličnih spojeva i ciklosporina, sirolimusa, everolimusa ili takrolimusa može rezultirati sniženim koncentracijama imunosupresivnih lijekova. Premda su podaci ograničeni, treba izbjegavati primjenu barbiturata kod bolesnika koji primaju ciklosporin. Slične interakcije s ciklosporinom, everolimusom, sirolimusom i takrolimusom mogu se očekivati i kod ostalih barbiturata.

Ostale interakcije

Potreban je poseban oprez prilikom istodobne primjene metilfenobarbitala i nekih antiaritmika (dizopiramid, kinidin), antihipertenziva uključujući beta-blokatore kao što su metoprolol i propranolol, blokatora kalcijevih kanala i glikozida digitalisa, ali također i uz primjenu furosemida ili teofilina, cimetidina, tiroksina, antibiotika poput kloramfenikola, rifampicina, metronidazola i nekih oralnih antidijabetika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Barbiturati prolaze kroz placentu te povećavaju učestalost kongenitalnih anomalija.

Uzimanje barbiturata tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće može izazvati fizičku ovisnost s posljedičnim sindromom ustezanja u novorođenčeta.

Također mogu izazvati i poremećaj koagulacije u neonatalnom razdoblju uslijed smanjene koncentracije vitamina K.

Bolesnice koje uzimaju metilfenobarbital moraju istodobno dobivati i nadomjeske folatne kiseline prije začeća, kao i tijekom trudnoće, kako bi se smanjio rizik nastanka oštećenja neuralne cijevi ploda.

Dojenje

Budući da se mala količina lijeka izlučuje u majčino mlijeko, primjena barbiturata u dojilja može u dojenčadi izazvati pospanost do sedacije.

Metilfenobarbital treba za vrijeme trudnoće i dojenja koristiti isključivo ako očekivana korist liječenja nadmašuje potencijalni rizik za plod.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metilfenobarbital može narušiti mentalne i/ili fizičke sposobnosti nužne za obavljanje određenih aktivnosti, kao što su vožnja automobila ili upravljanje strojevima. Bolesnici koji uzimaju metilfenobarbital ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima dok se ne dokaže da lijek ne utječe na njihove fizičke i mentalne sposobnosti.

4.8. Nuspojave

U donjoj tablici prikazana je učestalost nuspojava u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost nuspojava definira se kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		megaloblastična anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane		nedostatak folata***
Psijijatrijski poremećaji		depresija središnjeg živčanog sustava, promjene raspoloženja (depresija), psihička i fizička ovisnost (kod dugotrajne primjene viših doza), nervoza
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, somnolencija, nistagmus*, ataksija*, neuralgija, glavobolja, pospanost, tikovi
Srčani poremećaji		bradikardija
Krvožilni poremećaji		sinkopa, poremećaj cirkulacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		respiratorna insuficijencija*, hipoventilacija
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, povraćanje i opstipacija
Poremećaji jetre i žuči		hepatitis, poremećaji jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4.)	reakcije preosjetljivosti (makulopapulozni, morbiliformni ili skarlatiniformni osip); angioedem, ekfolijativni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija, artralgija, rahitis***, osteomalacija***
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		nemir**, konfuzija**, paradoksalno uzbuđenje**; hiperekscitabilnost i razdražljivost (kod djece), tolerancija* ***
Pretrage		smanjenjem krvnog tlaka, povišena tjelesna temperatura

* kod primjene viših doza

** mogu se javiti u starijih bolesnika ili u bolesnika s bolnim sindromima

*** kod dugotrajne primjene

Prijavljeni su slučajevi smanjene mineralne gustoće kostiju, osteopenije, osteoporoze i prijeloma kostiju u bolesnika na dugotrajnom liječenju metilfenobarbitalom. Nije poznat točan mehanizam utjecaja metilfenobarbitala na metabolizam kostiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

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

Simptomi

Akutno predoziranje barbituratima manifestira se depresijom središnjeg živčanog sustava i respiratornom depresijom, koja može progredirati do Cheyne-Stokes-ova disanja, arefleksijom, suženjem zjenica (u teškom otrovanju može nastati paralitička dilatacija), oligurijom, tahikardijom, hipotenzijom, hipotermijom i komom. Može se javiti tipični sindrom šoka (apneja, cirkulatorni kolaps, respiratorni arrest i smrt). Barbiturati smanjuju motilitet crijeva, što može dovesti do odgađanja nastupa i pogoršanja simptoma ili cikličkog poboljšanja i pogoršanja simptoma.

Zbrinjavanje

Liječenje predoziranja je uglavnom suportivno. Preporučuje se lavaža želuca i suportivne mjere za održanje srčane, bubrežne i respiratorne funkcije, kao i ravnoteže elektrolita. Kako bi se pojačalo izlučivanje lijeka, u osoba s održanom funkcijom bubrega može se primijeniti forsirana diureza i alkalizacija urina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterpijska skupina: Antiepileptici; Barbiturati. ATK skupina: N03AA01

Metilfenobarbital pripada skupini barbiturata, a po svojoj kemijskoj 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 središnjim živčanim sustavom, te povišenja praga električne podražljivosti motoričke kore. Sedativno-hipnotičko i antikonvulzivno djelovanje barbiturata moglo bi biti povezano s njihovom sposobnosti pojačanja inhibicijskog sinaptičkog djelovanja gama-aminomaslačne kiseline (GABA). Zbog slabo izraženog hipnotičkog djelovanja nema nepoželjne pojave pospanosti tijekom dana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Metilfenobarbital se, kao i ostali barbiturati, brzo apsorbira nakon oralne primjene i počinje djelovati već nakon 30 minuta.

Distribucija

Vršna se koncentracija postiže za dva do tri sata. Oko 40 % lijeka veže se na proteine plazme. Apsolutna bioraspoloživost je 95 %.

Biotransformacija

Metilfenobarbital se razgrađuje *N*-demetilacijom djelovanjem mikrosomalnih enzima jetre, prelazeći u fenobarbital kojem se može pripisati većina aktivnosti pri kroničnom uzimanju lijeka. Poluvijek eliminacije 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.

Eliminacija

Oko 25 % primljene doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku u urin, a ostatak u obliku metabolita vezanih na glukuronsku kiselinu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja u životinja pokazala su da je fenobarbital kancerogen u miševa i štakora i to tijekom cijelog života nakon njegove primjene, pri čemu uzrokuje dobroćudne i zloćudne tumore jetre. Ispitivanja u ljudi nisu pružila dovoljno dokaza o kancerogenosti fenobarbitala. Barbiturati povećavaju učestalost fetalnih malformacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
želatina
talk
magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

50 tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Phemiton 200 mg tablete: HR-H-034063606

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. travnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Ožujak, 2020.