

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Phenobarbiton Pliva 15 mg tablete  
Phenobarbiton Pliva 100 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Phenobarbiton Pliva 15 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 15 mg fenobarbitala.

Phenobarbiton Pliva 100 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 100 mg fenobarbitala.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka Phenobarbiton Pliva 15 mg tableta sadrži 83,80 mg laktoze.

Svaka Phenobarbiton Pliva 100 mg tableta sadrži 100 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Phenobarbiton Pliva 15 mg tablete su bijele, okrugle tablete, glatke površine i kosih rubova, s oznakom "P" na jednoj strani tablete, promjera 7 mm.

Phenobarbiton Pliva 100 mg tablete su bijele, okrugle tablete, glatke površine i kosih rubova, s oznakom "Pliva" na jednoj strani te urezom na drugoj strani tablete, promjera 10 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Svi oblici epilepsije osim *petit mal* (apsans) napadaja.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Za postizanje adekvatne kontrole epileptičnih napadaja potrebno je prilagoditi dozu individualnim potrebama bolesnika. To obično zahtijeva plazmatske koncentracije fenobarbitala u rasponu od 10-40 mikrograma/mL (40-160 mikromola/L).

Redovite medicinske kontrole i praćenje razine lijeka u plazmi znatno doprinose ispravnom liječenju.

Naglo ukidanje lijeka može za posljedicu imati konvulzije uzrokovane ustezanjem. Prekid primjene fenobarbitala ili njegova zamjena drugim antiepileptikom mora biti postupna kako bi se izbjegla pojava napadaja. (vidjeti dio 4.4.).

##### Odrasli

Uobičajena doza je 60 do 180 mg na dan, koja se obično uzima navečer.

### Starije osobe

Klirens fenobarbitala smanjen je u starijih osoba, u kojih je stoga potrebna niža doza.

### Pedijatrijska populacija

5 - 8 mg/kg na dan.

### Način primjene

Kroz usta.

## **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge barbiturate, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Akutna intermitentna porfirija
- Teški poremećaj funkcije bubrega ili jetre
- Teška respiratorna depresija (ili pogoršanje respiratorne funkcije)
- Ovisnost o sedativima ili hipnoticima u anamnezi.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptika također je pokazala malo povećanje rizika od suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika pri primjeni fenobarbitala.

Stoga se bolesnike mora nadzirati zbog pojave znakova suicidalnih misli i ponašanja te se mora razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i osobe koje se za njih skrbe) mora se savjetovati da potraže savjet liječnika ako se jave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Po život opasne kožne reakcije Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) prijavljene su uz primjenu fenobarbitala. Bolesnike se mora savjetovati o znakovima i simptomima te pažljivo nadzirati zbog pojave kožnih reakcija. Rizik za pojavu 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 fenobarbitalom mora se prekinuti. Najbolji rezultati u zbrinjavanju SJS-a i TEN-a postižu se ranom dijagnozom i trenutačnim prekidom terapije bilo kojim suspektnim lijekom. Rano ukidanje lijeka povezano je s boljom prognozom. Fenobarbital se više nikad ne smije ponovno uvesti u terapiju bolesnicima koji su tijekom njegove prethodne primjene razvili SJS ili TEN.

Dugotrajna primjena fenobarbitala može izazvati ovisnost. Moguć je razvoj ovisnosti i pri redovitoj primjeni, čak i pri uzimanju terapijskih doza tijekom kratkog vremena. Stoga se liječenje barbituratima ne smije obustavljati naglo, već se doza mora postupno smanjivati tijekom 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.

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

Tijekom liječenja fenobarbitalom mora se izbjegavati jako sunčevo zračenje jer lijek može pojačati fotoosjetljivost kože.

Pri dugotrajnoj primjeni fenobarbitala treba istodobno davati vitamin D i folatnu kiselinu, zbog prevencije osteomalacije i megaloblastične anemije. Zbog mogućeg utjecaja fenobarbitala na metabolizam kostiju, redovito treba obavljati odgovarajuće pretrage.

Fenobarbital se mora primjenjivati s oprezom u sljedećim situacijama:

- pri primjeni u djece; u njih postoji veća mogućnost reagiranja na fenobarbital paradoksalnim uzbuđenjem.
- u starijih ili nemoćnih bolesnika; postoji veća mogućnost reagiranja na fenobarbital pojavom uzbuđenja, konfuzije ili depresije, a može biti potrebno i smanjiti dozu zbog oslabljene funkcije bubrega ili jetre.
- u bolesnika s bolešću jetre preporučuje se prilagoditi dozu i motriti bolesnike jer se lijek metabolizira u jetri.
- u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega i sa zatajenjem bubrega; pri disfunkciji bubrega moguća je pojava toksičnosti uzrokovane fenobarbitalom jer se više od 50 % lijeka izlučuje u mokraću. Preporučuje se prilagoditi dozu i motriti bolesnike.
- u bolesnika s respiratornom depresijom, bronhopneumonijom ili bilo kojom infekcijom dišnog sustava; ako je respiratorna depresija teška, primjena fenobarbitala je kontraindicirana.
- u bolesnika s vrućicom, hipertireozom, dijabetes melitusom, jakom anemijom, šokom i uremijom.
- u bolesnika kod kojih postoji jaka akutna ili kronična bol jer fenobarbital može prikriti simptome ili izazvati paradoksalno uzbuđenje.

### Žene reproduktivne dobi

Fenobarbital može naštetiti fetusu kada se daje trudnici. Prenatalna izloženost fenobarbitalu može povećati rizik od urođenih malformacija otprilike 2 do 3 puta (vidjeti dio 4.6.).

Fenobarbital se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi osim ako se procijeni nakon razmatranja drugih odgovarajućih mogućnosti liječenja da potencijalna korist premašuje rizike. Žene reproduktivne dobi trebaju biti u potpunosti upoznate s potencijalnim rizikom za fetus ako uzimaju fenobarbital tijekom trudnoće.

Prije započinjanja liječenja fenobarbitalom, u žena reproduktivne dobi, potrebno je razmotriti provođenje testa trudnoće kako bi se trudnoća isključila.

Žene reproduktivne dobi trebaju se tijekom liječenja i tijekom 2 mjeseca nakon posljednje doze koristiti kontracepcijom visoke učinkovitosti. Zbog indukcije enzima, fenobarbital može dovesti do neuspjelog terapijskog učinka oralnih kontracepcijskih lijekova koji sadrže estrogen i / ili progesteron. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da se koriste drugim metodama kontracepcije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.6.).

Ženama koje planiraju trudnoću treba savjetovati da se unaprijed posavjetuju sa svojim liječnikom kako bi se moglo pružiti odgovarajuće savjetovanje te kako bi se moglo razgovarati o drugim primjerenim mogućnostima liječenja prije začeća i prije prestanka primjene kontracepcije.

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da se odmah jave liječniku ako tijekom liječenja fenobarbitalom zatrudne ili misle da su možda trudne.

### *Pomoćne tvari*

Phenobarbiton Pliva 15 mg tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Phenobarbiton Pliva 100 mg tablete sadrže saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza - izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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

##### Učinci fenobarbitala na druge lijekove

Fenobarbital može inducirati jetrene mikrosomalne enzime. Zbog toga brzina metabolizma određenih lijekova može biti povećana, a koncentracija tih lijekova u serumu smanjena. To su:

- Antiaritmici - propafenon, dronaderon, lidokain; istodobnom primjenom fenobarbitala i dizopiramida ili kvinidina moguć je gubitak kontrole aritmije. Ako se fenobarbital dodaje ili ukida iz terapije, mora se pratiti razina antiaritmika u plazmi. Možda će biti nužne promjene u doziranju.
- Antibiotici - doksiciklin, metronidazol, kloramfenikol i rifampicin. Telitromicin se ne smije davati tijekom liječenja ili 2 tjedna nakon prekida liječenja fenobarbitalom zbog smanjene plazmatske koncentracije antibiotika.
- Antidepresivi - paroksetin, mianserin i triciklički antidepresivi.
- Antiepileptici - karbamazepin, klonazepam, aktivni metabolit okskarbazepina tiagabin, lamotrigin, zonisamid, primidon i vjerojatno etosukcimid.
- Antifungici - antimikotički učinak grizeofulvina može biti smanjen ili čak poništen pri istodobnoj primjeni s fenobarbitalom. Fenobarbital vjerojatno smanjuje plazmatske koncentracije itraconazola i posakonazola. Treba izbjegavati istodobnu primjenu fenobarbitala i vorikonazola.
- Antikoagulansi
- Antipsihotici - aripiprazol; pri istodobnoj primjeni s fenobarbitalom razina haloperidola u krvi može biti prepolovljena.
- Ativirolici - abakavir, amprenavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir.
- Beta-blokatori - metoprolol, timolol, vjerojatno propranolol.
- Blokatori Ca-kanala - felodipin, nimodipin, izradipin i vjerojatno nikardipin, verapamil, nifedipin i drugi dihidropiridini te diltiazem, što može zahtijevati povećanje doze.
- Citostatici - irinotekan, etopozid.
- Digitoksin - pri istodobnoj primjeni s fenobarbitalom razina digitoksina u krvi može biti prepolovljena.
- Diuretici - istodobna primjena fenobarbitala s diuretikom eplerenonom mora se izbjegavati.
- Fenilbutazon
- Hormoni štitnjače - fenobarbital ubrzava metabolizam levotiroksina i liotironina. Stoga pri uvođenju barbiturata ili prekidu terapije u bolesnika s hipotireozom pažljivo treba pratiti promjene u razinama tireoidnih hormona. Mogu biti povećane potrebe za hormonima štitnjače u bolesnika s hipotireoidizmom.
- Hormonski antagonisti - toremifen, gestrion.
- Imunosupresivi - ciklosporin, takrolimus.
- Kortikosteroidi

- Metadon - razina metadona može biti smanjena pri istodobnoj primjeni s fenobarbitalom. Prijavljeni su simptomi ustezanja kod bolesnika koji su nastavili koristiti metadon nakon što je fenobarbital dodan u terapiju. Možda će biti nužno povećanje doze metadona.
- Montelukast
- Natrijev oksibat - pojačan učinak, izbjegavati istodobnu primjenu s fenobarbitalom.
- Oralni kontraceptivi - estrogeni i progestageni; istodobna primjena s fenobarbitalom može dovesti do neuspjeha kontracepcije.
- Teofilin - mogu biti potrebne veće doze teofilina pri istodobnoj primjeni s fenobarbitalom.
- Tibolon
- Tropisetron i aprepitant
- Vitamin D - potrebe za vitaminom D mogu biti povećane.

#### Učinci drugih lijekova na fenobarbital

U slučaju istodobne primjene s antipsihoticima i antidepresivima može doći do antagonizma antikonvulzivnog djelovanja fenobarbitala (snižen antikonvulzivni prag). Antidepresivi, uključujući MAO inhibitore, SSRI i tricikličke antidepresive, mogu antagonizirati antiepileptičku aktivnost fenobarbitala sniženjem konvulzivnog praga. Istodobna primjena antipsihotika (npr. klorpromazina, tioridazina i haloperidola) s fenobarbitalom može smanjiti serumsku razinu bilo kojeg od tih lijekova.

Folatna i folinatna kiselina (leukovorin) mogu smanjiti koncentracije fenobarbitala u plazmi, dovodeći do smanjene kontrole napadaja u nekih bolesnika (vidjeti dio 4.6.).

Pojačani učinci, kao što su povećana sedacija i povišenje plazmatske koncentracije fenobarbitala mogu se dogoditi s drugim antiepilepticima, npr. okskarbamezepinom, fenitoinom ili natrijevim valproatom. Vigabatrin vjerojatno snižava plazmatske koncentracije fenobarbitala.

Istodobna primjena s alkoholom može dovesti do aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. To je vjerojatno i s istodobnom primjenom s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava.

Memantin može smanjiti učinak fenobarbitala.

Metilfenidat može povećati koncentraciju fenobarbitala u plazmi.

Učinak fenobarbitala može biti smanjen s istodobnom primjenom biljnog pripravka gospine trave (*Hypericum perforatum*). To je posljedica indukcije metaboličkih enzima gospinom travom. Stoga se biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju kombinirati s fenobarbitalom. Učinak indukcije može potrajati još najmanje 2 tjedna nakon prestanka primjene gospine trave. Ukoliko bolesnik već uzima gospinu travu, treba provjeriti razinu antiepileptika i prekinuti uzimanje gospine trave. Razina antiepileptika može se povećati prekidom uzimanja gospine trave, pa će možda biti potrebno prilagoditi dozu antiepileptika.

## Druge interakcije

Uzimanje barbiturata, kao i drugih antiepileptika koji induciraju enzime, može pojačati metabolizam paracetamola i oslabiti njegovu učinkovitost.

Prijavljeni su izolirani slučajevi hepatotoksičnosti u bolesnika koji su uzimali fenobarbital, fenitoin ili karbamazepin nakon uzimanja paracetamola.

Fenobarbital može inducirati metabolizam tramadola. Uz to, tramadol može u nekih bolesnika sniziti prag za pojavu napadaja te tako utjecati na nadzor napadaja primjenom fenobarbitala.

Kombinacija s ketaminom ili antihipertenzivima može prouzročiti pretjeranu hipotenziju.

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

Pokazalo se da barbiturati povećavaju i klirens doksorubicina.

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

Fenobarbital može utjecati na neke laboratorijske testove, uključujući metirapon test, fenolamin test te procjenu serumskog bilirubina.

Bolesnike koji su istodobno liječeni valproatom i fenobarbitalom potrebno je pratiti radi znakova hiperamonemije. Hiperamonemija se javila bez simptoma u polovici prijavljenih slučajeva te neće nužno dovesti do kliničke encefalopatije.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Fenobarbital se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi osim ako se procijeni nakon pažljivog razmatranja odgovarajućih alternativnih mogućnosti liječenja da potencijalna korist premašuje rizike.

Prije započinjanja liječenja fenobarbitalom u žena reproduktivne dobi potrebno je razmotriti test trudnoće kako bi se isključila trudnoća.

Žene reproduktivne dobi trebaju se tijekom liječenja fenobarbitalom i tijekom 2 mjeseca nakon posljednje doze koristiti kontracepcijom visoke učinkovitosti. Zbog indukcije enzima, fenobarbital može dovesti do neuspjelog terapijskog učinka oralnih kontracepcijskih lijekova koji sadrže estrogen i / ili progesteron. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da se koriste drugim metodama kontracepcije tijekom liječenja fenobarbitalom, primjerice dvama komplementarnim oblicima kontracepcije, uključujući metodu barijere, oralni kontraceptiv koji sadrži veće doze estrogena ili nehormonski intrauterini uređaj (vidjeti dio 4.5.).

Žene reproduktivne dobi trebaju razumjeti i biti obaviještene o riziku od potencijalne štete za fetus povezanom s upotrebom fenobarbitala tijekom trudnoće te o važnosti planiranja trudnoće.

Žene koje planiraju trudnoću potrebno je upozoriti da se prethodno posavjetuju sa svojim liječnikom kako bi se mogao osigurati savjet liječnika specijalista te kako bi se moglo razgovarati o drugim odgovarajućim mogućnostima liječenja prije začeća i prije prestanka primjene kontracepcije.

Liječenje epilepsije treba redovito preispitivati, posebice kada žena planira zatrudnjeti.

Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da se odmah jave liječniku ako tijekom liječenja fenobarbitalom zatrudne ili misle da su možda trudne.

### Trudnoća

Primjena fenobarbitala tijekom trudnoće, posebno u prvom i trećem tromjesečju mora se izbjegavati, osim ako se ne smatra neophodnom. Fenobarbital prolazi kroz placentarnu barijeru i distribuira se u fetalnim tkivima, a najviše koncentracije su u placenti, jetri i mozgu fetusa, pa postoji povećan rizik od teratogenosti. Zabilježeni su štetni učinci na neurobihevioralni razvoj. Liječenje fenobarbitalom u trudnica predstavlja rizik za fetus u obliku većih i manjih kongenitalnih malformacijakao što su kongenitalne kraniofacijalne i digitalne abnormalnosti i manje često, rascjep usne i nepca. Rizik od teratogenih učinaka povećava se ukoliko se koristi više od jednog antiepileptika. Rizik za majku je međutim veći, ukoliko se liječenje fenobarbitalom uskrati i izgubi kontrola napadaja. Omjer rizika i koristi je, u ovom slučaju, na strani nastavka primjene lijeka tijekom trudnoće u najnižoj mogućoj koncentraciji koja omogućava kontrolu napadaja. Fenobarbital može izazvati i nedostatke u koagulaciji krvi u neonatalnom razdoblju, zbog sniženih razina vitamina K. Može se dogoditi neonatalno krvarenje uslijed deplecije fetalnih rezervi vitamina K1, pa se preporučuje profilaktičko liječenje vitaminom K<sub>1</sub> majke prije poroda. Vitamin K<sub>1</sub> se također mora dati i dojenčadi odmah nakon poroda. Dojenčad može razviti simptome ustezanja. Stoga se trudnicama preporučuje dopuna vitaminom K peroralno tijekom zadnja četiri tjedna trudnoće, kao i davanje vitamina K dojenčetu odmah nakon porođaja. Dojenče se mora motriti na znakove krvarenja.

Bolesnice koje uzimaju fenobarbital moraju istodobno dobivati i nadomjeske folatne kiseline prije začeća kao i tijekom trudnoće kako bi se smanjio rizik od defekata neuralne cijevi.

### Trudnoća

#### Rizik općenito povezan s antiepileptičkim lijekovima

Savjet liječnika specijalista o potencijalnim rizicima za fetus uzrokovanim napadajima i liječenjem epilepsije potrebno je dati svim ženama reproduktivne dobi koje uzimaju terapiju antiepilepticima, a osobito ženama koje planiraju trudnoću i trudnicama.

Treba izbjegavati iznenadni prekid terapije antiepileptičkim lijekovima (AED) jer to može dovesti do napadaja koji mogu imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete.

Za liječenje epilepsije u trudnoći poželjna je monoterapija kad god je to moguće jer bi, u usporedbi s monoterapijom, terapija s više antiepileptičkih lijekova mogla biti povezana s većim rizikom od urođenih malformacija, ovisno o povezanim antiepileptičkim lijekovima.

### Trudnoća

#### Rizici povezani s fenobarbitalom

Fenobarbital prolazi kroz posteljicu. Studije na životinjama (podaci iz literature) pokazale su reproduktivnu toksičnost kod glodavaca (vidjeti dio 5.3.).

Podaci iz meta-analize i opažajnih studija pokazali su rizik od velikih malformacija otprilike 2 do 3 puta veći od osnovnog rizika od velikih malformacija u općoj populaciji (što je 2-3 %). Rizik ovisi o dozi; međutim, nije utvrđeno da nijedna doza nije bez rizika. Monoterapija fenobarbitalom povezana je s povećanim rizikom od velikih urođenih malformacija, uključujući rascjep usne i nepca te kardiovaskularne malformacije. Također su zabilježene i druge malformacije koje obuhvaćaju različite tjelesne sustave, uključujući slučajeve hipospadije, dismorfčnih crta lica, defekata neuralne cijevi, kraniofacijalne dismorfije (mikrocefalija) i abnormalnosti prstiju šaka i stopala.

Podaci iz istraživanja na osnovu registra ukazuju na povećanje rizika od novorođenčadi rođene male za gestacijsku dob ili smanjene duljine tijela, u usporedbi s monoterapijom lamotriginom.

Zabilježeni su poremećaji neurološkog razvoja među djecom koja su bila izložena fenobarbitalu tijekom trudnoće. Studije povezane s rizikom od poremećaja neurološkog razvoja u djece izložene fenobarbitalu tijekom trudnoće proturječne su i rizik se ne može isključiti. U pretkliničkim su ispitivanjima također zabilježeni štetni učinci na neurološki razvoj (vidjeti dio 5.3.).

Fenobarbital se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako se procijeni nakon razmatranja drugih odgovarajućih mogućnosti liječenja da potencijalna korist premašuje rizike.

Ako nakon ponovne procjene liječenja fenobarbitalom nijedna druga mogućnost liječenja nije primjerena, treba uzimati najnižu učinkovitu dozu fenobarbitala. Žena reproduktivne dobi treba razumjeti i biti u potpunosti obaviještena o rizicima povezanim s primjenom fenobarbitala tijekom trudnoće.

U slučaju primjene u trećem tromjesečju trudnoće, kod novorođenčeta se mogu pojaviti simptomi odvikavanja, uključujući sedaciju, hipotoniju i poremećaj sisanja.

Pacijenti koji uzimaju fenobarbital trebaju prije začeća i tijekom trudnoće uzimati odgovarajuće dodatne količine folne kiseline.

#### Dojenje

Fenobarbital se izlučuje u majčino mlijeko, pa postoji mali rizik neonatalne sedacije. Stoga se ne preporučuje dojenje tijekom uzimanja fenobarbitala.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Fenobarbital može narušiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji uzimaju fenobarbital ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima osim ako se nije pokazalo da lijek ne utječe na njihove fizičke i mentalne sposobnosti.

### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave navedene u nastavku klasificirane su prema organskim sustavima i učestalosti, prema sljedećim pravilima:

Vrlo često  $\geq 1/10$ ;

Često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ;

Manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$  ;

Rijetko  $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ;

Vrlo rijetko  $< 1/10000$ ;

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

#### Pretrage

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

#### Srčani poremećaji

Nepoznato: bradikardija.



#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: megaloblastična anemija (zbog deficijencije folata)  
Rijetko: agranulocitoza, trombocitopenija.

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: sedacija, omaglica, vrtoglavica, nesvjestica, glavobolja, hiperkinezija, ataksija.  
Nepoznato: omamljenost, somnolencija, agitacija, letargija, rezidualna sedacija, nistagmus.

#### 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 sustava, prsišta i sredoprsja

Nepoznato: hipoventilacija, respiratorna depresija, laringospazam, bronhospazam.

#### Poremećaji probavnog sustava

Manje često: mučnina, povraćanje, konstipacija, epigastrična bol.  
Nepoznato: proljev.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: oštećenje bubrega.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko: teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs): Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.4.), ekfolijativni dermatitis, erythema multiforme epidermalna nekroza. Nepoznato: alergijske kožne reakcije, morbiliformni papularni osip, skarlatiniformni osip

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava 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 periartritis („smrznuto rame“)

Nepoznato: artralgija, osteomalacija, rahitis.

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

#### Krvožilni poremećaji

Manje često: hipotenzija i vazodilatacija koje vode u cirkulacijski šok.

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor.

#### Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: sindrom preosjetljivosti (koji može obuhvaćati, no nije ograničen samo na to, simptome poput vrućice, grlobolje, osipa, limfadenopatije, leukocitoze, eozinofilije, hematoloških poremećaja, mogu biti zahvaćeni jetra i drugi organi uključujući bubrege i dišni sustav što može ugrožavati život).

#### Poremećaji jetre i žuči

Manje često: oslabljena funkcija jetre.  
Nepoznato: hepatitis, kolestaza

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo često: seksualna disfunkcija (oslabljeni libido, impotencija).  
Nepoznato: Peyronijeva bolest

#### Psihijatrijski poremećaji

Vrlo često: tjeskoba, smetenost, kognitivni poremećaji.  
Manje često: depresivni poremećaji.  
Nepoznato: noćne more, nervoza, halucinacije, nesanica.

#### Stariji bolesnici

##### Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: nemir, konfuzija i uzbuđenje

#### Poremećaji živčanog sustava

Nepoznato: oštećenje pamćenja, kognitivna oštećenja

#### Pedijatrijska populacija

##### Psihijatrijski poremećaji

Nepoznato: poremećaj ponašanja (hiperaktivnost)

#### Poremećaji živčanog sustava

Nepoznato: hiperkinezije

#### 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.\\*](#)

## **4.9. Predoziranje**

Toksičnost varira između bolesnika; s kroničnom primjenom razvit će se tolerancija. Znakovi trovanja očekuju se nakon ingestije 1 g u odraslih. Znakovi akutnog predoziranja su jaka smetenost, slabljenje ili gubitak refleksa, omamljenost, somnolencija, dizartrija, nistagmus, dezinhibicija, hipotenzija, hipotermija, zatajenje bubrega, zatajenje srca, respiratorna depresija i koma. Trajanje i dubina cerebralne depresije ovise o dozi i podnošljivosti samog bolesnika. Barbiturati smanjuju motilitet crijeva, što može dovesti do odgađanja nastupa i pogoršanja simptoma ili cikličkog poboljšanja i pogoršanja simptoma.

#### Zbrinjavanje:

Treba uzeti u obzir primjenu aktivnog ugljena (50 g za odrasle, 10-15 g za djecu ispod 5 godina starosti), ako je došlo do ingestije više od 10 mg/kg tjelesne težine fenobarbitala unutar jednog sata, s pretpostavkom da je dišni put osiguran. Ponovljena doza aktivnog ugljena najbolja je metoda pojačavanja eliminacije fenobarbitala u simptomatskih bolesnika. U slučaju teške hipotenzije mogu se primijeniti dopamin ili dobutamin. Rbdomioliza se treba liječiti alkalizacijom urina. Hemodijaliza ili hemofiltracija mogu biti potrebne u slučaju akutne bubrežne ili teške hiperkalijemije. Hemoperfuzija ugljenom je metoda izbora za većinu bolesnika s teškim trovanjem barbituratima koje se ne poboljšava, ili pogoršava unatoč dobrom potpornom liječenju. 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 pospješi eliminacija fenobarbitala. 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: Antiepileptici; Barbiturati. ATK oznaka: N03AA02

Fenobarbital je dugodjelujući barbiturat s antikonvulzivnim i sedacijsko-hipnotičkim svojstvima. Neselektivni je depresor središnjeg živčanog sustava. Inhibicijom motornih aktivnosti i senzornih funkcija moždane kore fenobarbital uzrokuje pospanost, sedaciju i hipnozu. Antikonvulzivna aktivnost mogla bi biti posljedica odgođenog prijenosa impulsa kroz središnji živčani sustav i povišenja praga za električnu stimulaciju motorne kore. Sedacijsko-hipnotički i antikonvulzivni učinci mogli bi biti povezani sa sposobnošću fenobarbitala da pojača i/ili oponaša inhibicijsko djelovanje gama-aminomaslačne kiseline (GABA) na sinapse.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Fenobarbital se primjenjuje peroralno i parenteralno. Oko 70 – 90 % peroralne doze fenobarbitala apsorbira se u crijevu.

#### Distribucija

Zbog slabije topljivosti u lipidima, distribucija mu je sporija 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, fenobarbital brže ulazi u tkiva. Njegov volumen distribucije je oko 0,6 l/kg. Dobro prolazi kroz placentarnu barijeru 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 % fenobarbitala veže se na proteine plazme.

Fenobarbital 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.

Antikonvulzivne 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. Poluvrijeme života fenobarbitala 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 poluvrijeme života može biti i do 180 sati.

#### Biotransformacija

Biotransformacija se zbiva u jetri. Fenobarbital povećava klirens drugih lijekova koji se metaboliziraju posredstvom jetrenih mikrosomalnih enzima, no nema jasnih dokaza da ubrzava i vlastiti metabolizam. Glavni metabolit je hidrosifenobarbital, koji se izlučuje u urin u obliku glukuronida.

#### Eliminacija

Oko 25 % primijenjene doze izlučuje se u nepromijenjenom 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 fenobarbitala u bubrežnim kanalčićima, ubrzavajući tako njegovu eliminaciju.

### 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 pojavnost fetalnih malformacija.

U objavljenim su studijama zabilježeni teratogeni učinci (morfološki defekti) kod glodavaca izloženih fenobarbitalu. Rascjep nepca dosljedno se uočava u svim pretkliničkim ispitivanjima, ali se u pojedinačnim studijama ili vrstama također uočavaju i druge malformacije (npr. pupčana kila, spina bifida, eksencefalija, omfalokela uz srasla rebra).

Nadalje, iako su podaci iz objavljenih studija nedosljedni, fenobarbital koji se davao štakorima/miševima tijekom gestacije ili ranog postnatalnog razdoblja povezan je sa štetnim učincima na neurološki razvoj, kao i s promjenama u lokomotornoj aktivnosti i obrascima spoznaje i učenja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Phenobarbiton Pliva 15 mg tablete

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

želatina

talk

magnezijev stearat

natrijev škroboglikolat, vrste A

#### Phenobarbiton Pliva 100 mg tablete

saharoza

kukuruzni škrob

želatina

talk

magnezijev stearat

natrijev škroboglikolat, vrste A

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 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

Phenobarbiton Pliva 15 mg tablete: 30 tableta u (PVC/Al) blisteru

Phenobarbiton Pliva 100 mg tablete: 10 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**

Phenobarbiton Pliva 15 mg tablete: HR-H-751856320  
Phenobarbiton Pliva 100 mg tablete: HR-H-609952641

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 06. travnja 1994.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 30.studenog 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08. studenoga 2021.