

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### §▲ PHENOBARBITON HF

100 mg, tableta

*fenobarbiton*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži:

fenobarbiton 100 mg

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete. Čvrste, okrugle tablete, ravnih površina, bijele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Fenobarbiton je indikovano za liječenje svih oblika epilepsije (osim za apsans napade).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

PHENOBARBITON HF tablete se uzimaju per os. Doziranje fenobarbitona je individualno i zahtijeva određivanje koncentracije lijeka u plazmi, što omogućava optimalni terapijski efekt i kontrolu neželjenih dejstava. Razvoj tolerancije može da umani korisnost praćenja koncentracija lijeka u plazmi.

Za kontrolu konvulzija se preporučuju koncentracije u plazmi između 10 i 35 µg/ml.

Standardna dnevna antikonvulzivna doza fenobarbitona za odrasle osobe je 1-5 mg/kg, što uobičajeno iznosi 1-3 tablete od 100 mg dnevno.

Antikonvulzivna doza za djecu uzrasta 1 mjesec - 12 godina iznosi 1 - 1,5 mg/kg dvaput dnevno, i povećava se po potrebi za po 2 mg/kg dnevno: uobičajena doza održavanja iznosi 2,5 - 4 mg/kg jednom ili dvaput dnevno.

Za profilaksu febrilnih konvulzija kod djece doza je 3-4 mg/kg dnevno.

Primjena fenobarbitona kao sedativa i hipnotika se smatra opsoletnom.

#### 4.3. Kontraindikacije

Fenobarbiton je kontraindikovano kod pacijenata sa:

- Preosjetljivošću na fenobarbiton, druge barbiturate ili pomoćne supstance lijeka.
- Akutnom intermitentnom porfirijom.
- Ozbiljnom respiratornom depresijom.
- Ozbiljnim oštećenjem bubrega ili jetre.
- Akutnim trovanjem alkoholom, sedativima, hipnoticima, analgeticima, psihotropnim stimulansima i drugim depresorima CNS-a.

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

Suicidalne ideje i ponašanje bili su prijavljeni kod pacijenata na terapiji antiepilepticima. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontrolisanih ispitivanja antiepileptika je takođe pokazala mali porast suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam nastanka ove pojave nije poznat i postojeći podaci ne isključuju mogućnost njenog javljanja prilikom liječenja fenobarbitonom. Zbog toga treba pratiti pacijente i u slučaju pojave suicidalnih ideja i ponašanja razmotriti odgovarajuće liječenje. Pacijenti (i osobe koje ih njeguju) treba odmah da potraže medicinsku pomoć ukoliko primjete ove simptome.

*Steven-Johnson-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza*

Prilikom primjene fenobarbitona prijavljena je pojava po život opasnih kožnih reakcija, kao što su

Steven-Johnson-ov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN). Pacijente treba savjetovati da obrate pažnju na pojavu promjena na koži. Najveći rizik za pojavu SJS i TEN je u toku prvih nedjelja liječenja.

Ukoliko se jave simptomi i znaci SJS ili TEN (npr. progresivna kožna osipa često sa plikovima ili mukoznim lezijama) liječenje fenobarbitonom treba obustaviti. Najbolji rezultati u liječenju SJS i TEN postižu se ranom dijagnozom i hitnom obustavom suspektnog lijeka. Rano prekidanje terapije lijekom povezano je sa boljom prognozom.

Ukoliko se kod pacijenta javio SJS ili TEN nakon primjene fenobarbitona, fenobarbiton se više nikada ne smije koristiti.

**Oprez je potreban u slijedećim situacijama:**

- Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem netolerancije na galaktozu, nedostatkom *Lapp*-laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smiju koristiti ovaj lijek.
- Respiratorna depresija (izbjegavati ukoliko je ozbiljna).
- Mladi, iscrpljeni i pacijenti starije životne dobi.
- Oštećenje bubrega.
- Postojeća bolest jetre.
- Izbjegavati nagli prekid terapije zbog mogućnosti pojave teškog sindroma obustave (*rebound* nesаница, anksioznost, tremor, ošamućenost, mučnina, konvulzije i delirijum).
- Akutni ili hronični bol - može doći do paradoksalnog razdraženja ili maskiranja važnih simptoma.
- Produžena primjena može dovesti do razvoja zavisnosti alkoholno-barbituratnog tipa. Poseban oprez je potreban kod pacijenata koji u anamnezi imaju zloupotrebu lijekova ili alkoholizam.

**Žene reproduktivne dobi**

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

Fenobarbiton se ne smije primjenjivati kod 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 fenobarbiton u toku trudnoće.

Prije započinjanja terapije fenobarbitonom, kod žena reproduktivne dobi, preporučuje se sprovođenje testa na trudnoću kako bi se trudnoća isključila.

Žene reproduktivne dobi trebaju se u toku terapije i tokom 2 mjeseca nakon posljednje doze koristiti kontracepcijom visoke efikasnosti. Zbog indukcije enzima, fenobarbiton 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 ljekarom kako bi se moglo pružiti odgovarajuće savjetovanje te kako bi se moglo razgovarati o drugim adekvatnim mogućnostima liječenja prije začeća i prije prestanka primjene kontracepcije.

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da se odmah jave ljekaru ako u toku terapije fenobarbitonom zatrudne ili misle da su možda trudne.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Efekti na fenobarbiton	Efekti fenobarbitona na druge lijekove
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkohol - istovremena primjena sa alkoholom može dovesti do aditivnog depresornog efekta na CNS. Isto će se dogoditi poslije istovremene primjena drugih CNS depresora.</li> <li>• Antidepresivi (uključujući inhibitore MAO, SSRI i triciklične antidepresive) mogu antagonizovati antiepileptičko dejstvo fenobarbitona snižavanjem praga konvulzija.</li> </ul>	<p>Fenobarbiton povećava brzinu metabolizma smanjujući koncentraciju slijedećih lijekova u serumu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiaritmici - moguć je gubitak kontrole aritmije posle primjene dizopiramida i hinidina. Ako se fenobarbiton dodaje ili isključuje iz terapije treba pratiti nivoe antiaritmika u plazmi. Mogu biti neophodne promjene doze.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiepileptici - koncentracije fenobarbitona u plazmi povećavaju okskarbazepin, fenitoin i natrijum-valproat. Moguće je da vigabatrin smanjuje koncentracije fenobarbitona u plazmi.</li> <li>• Antipsihotici - istovremena primjena hlorpromazina i tioridazina sa fenobarbitonom može da smanji nivoe u serumu bilo kog od ova dva lijeka.</li> <li>• Folna kiselina - ako se suplementi folne kiseline daju u liječenju nedostatka folata, što može nastati poslije primjene fenobarbitona, koncentracija fenobarbitona u serumu može se smanjiti zbog čega se može smanjiti kontrola konvulzija kod nekih pacijenata (vidjeti dio 4.6).</li> <li>• Memantin - moguće je da se dejstvo fenobarbitona smanjuje.</li> <li>• Metilfenidat - moguće je da se koncentracija fenobarbitona u plazmi povećava.</li> <li>• Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>) - dejstvo fenobarbitona može se smanjiti poslije istovremene primjene biljnog lijeka kantariona.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibakterijski lijekovi - hloramfenikol, doksiciklin, metronidazol i rifampicin. Izbjegavajte istovremenu upotrebu telitromicina u toku i dvije nedjelje poslije fenobarbitona.</li> <li>• Antikoagulansi.</li> <li>• Antidepresivi - paroksetin, mianserin i triciklični antidepresivi.</li> <li>• Antiepileptici - karbamazepin, lamotrigin, tiagabin, zonisamid, primidon i moguće etosuksamid.</li> <li>• Antifungalni lijekovi - antifungalna dejstva grizeofulvina mogu se smanjiti ili nestati poslije istovremene primjene. Moguće je da fenobarbiton smanjuje koncentracije itrakonazola ili posakonazola u plazmi. Treba izbjegavati istovremenu primjenu sa vorikonazolom.</li> <li>• Antipsihotici - moguće je da fenobarbiton smanjuje koncentracije aripiprazola.</li> <li>• Antivirusni lijekovi - moguće je da fenobarbiton smanjuje nivoe abakavira, amprenavira, darunavira, lopinavira, indinavira, nelfinavira i sakvinavira u plazmi.</li> <li>• Anksiolitici i hipnotici - klonazepam.</li> <li>• Aprepitant - moguće je da fenobarbiton smanjuje koncentracije aprepitanta u plazmi.</li> <li>• Beta-blokatori - metoprolol, timolol i moguće propranolol.</li> <li>• Blokatori kalcijumovih kanala - fenobarbiton izaziva smanjenje nivoa felodipina, isradipina, diltiazema, verapamila, nimodipina i nifedipina, pa može biti potrebno povećanje doze.</li> <li>• Srčani glikozidi - poslije istovremene primjene mogu se prepoloviti nivoi digoksina u krvi.</li> <li>• Ciklosporin ili takrolimus.</li> <li>• Kortikosteroidi.</li> <li>• Citotoksični lijekovi - moguće je da fenobarbiton smanjuje nivoe etoposida ili irinotekana u plazmi.</li> <li>• Diuretici - treba izbjegavati istovremenu upotrebu sa eplerenonom.</li> <li>• Haloperidol - nakon istovremene primjene fenobarbitona nivoi u serumu su približno prepolovljeni.</li> </ul>
--	--

- Hormonski antagonisti - gestrinon i moguće toremifen.
- Metadon - nivoi se mogu smanjiti istovremenom primjenom fenobarbitona i prijavljeni su apstinencijalni simptomi kod pacijenata koji se održavaju na metadonu kad im se dodaje fenobarbiton. Može biti potrebno povećanje doze metadona.
- Montelukast.
- Estrogeni - smanjeno kontraceptivno dejstvo.
- Progestogeni - smanjeno kontraceptivno dejstvo.
- Natrijum-oksibat - pojačano dejstvo, izbjegavati istovremenu primjenu.
- Teofilin - može biti potrebno povećanje doze teofilina.
- Hormoni štitne žlijezde - može se povećati potreba za hormonima štitne žlijezde u hipotiroidizmu.
- Tibolon.
- Tropisetron.
- Vitamini - moguće je da barbiturati povećavaju potrebu za vitaminom D.

PHENOBARBITON HF može da utiče na neke laboratorijske testove uključujući metirapon test, fenolaminske testove i određivanje nivoa bilirubina u serumu.

Potrebno je pratiti pacijente koji su istovremeno na terapiji valproatom i fenobarbitonom zbog mogućeg ispoljavanja znakova hiperamonijemije. Hiperamonemija se javila bez simptoma kod polovine prijavljenih slučajeva i nije nužno dovodila do ispoljavanja kliničke encefalopatije.

#### 4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

##### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

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

Prije započinjanja liječenja fenobarbitonom kod žena reproduktivne dobi potrebno je razmotriti testiranje na trudnoću kako bi se isključila trudnoća.

Žene reproduktivne dobi trebaju se tijekom liječenja fenobarbitonom i tokom 2 mjeseca nakon posljednje doze koristiti kontracepcijom visoke efikasnosti. Zbog indukcije enzima, fenobarbiton može dovesti do neuspjelog terapijskog učinka oralnih kontracepcijskih lijekova koji sadrže estrogen i / ili progesteron. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste druge metode kontracepcije tokom liječenja fenobarbitonom, npr. sa dva komplementarna oblika 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 povezana s upotrebom fenobarbitonom u toku trudnoće te o važnosti planiranja trudnoće.

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

Liječenje epilepsije treba redovno preispitivati, posebno kada žena planira trudnoću.

Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da se odmah jave ljekaru ako u toku terapije fenobarbitonom zatrudne ili misle da su možda trudne.

#### Trudnoća

Terapija fenobarbitonom kod žena sa epilepsijom predstavlja rizik za fetus zbog mogućeg razvoja major i minor kongenitalnih malformacija, kao što su kongenitalne kraniofacijalne, digitalne malformacije i, manje često, rascjep usne i nepca. Teratogeni rizik je veći kada se primjenjuje više antiepileptika. Međutim, veći je rizik za majku ukoliko se fenobarbiton obustavi i izgubi kontrola napada. U ovom slučaju, procjena odnosa korist/rizik ide u prilog nastavku primene lijeka u toku trudnoće u najmanjoj mogućoj dozi potrebnoj za kontrolu napada.

Pacijentkinje koje uzimaju fenobarbiton treba da dobijaju adekvatnu nadoknadu folne kiseline prije i u toku trudnoće (vidjeti dio 4.5). Adekvatnim unosom folne kiseline u trudnoći smanjuje se rizik pojave defekta nervne cevi ploda.

Nakon peroralne primjene fenobarbiton brzo prolazi placentnu barijeru i distribuira se po fetalnom tkivu. Najveće koncentracije nađene su u placenti, jetri i mozgu fetusa. Takođe, prijavljeni su neželjeni efekti na neurobihevioralni razvoj.

Hemoragija i zavisnost na rođenju takođe predstavljaju rizik. Preporučuje se profilaktička primjena vitamina K za majku prije porođaja (kao i za novorođenče). Novorođenče treba pratiti na pojavu znakova hemoragije.

#### Trudnoća

Rizik povezan s antiepileptičkim lijekovima generalno

Savjet ljekara specijaliste o potencijalnim rizicima za fetus uzrokovanim napadima i o liječenju epilepsije potrebno je dati svim ženama reproduktivne dobi koje uzimaju terapiju antiepilepticima, a posebno ženama koje planiraju trudnoću i trudnicama.

Treba izbjegavati nagli prekid terapije antiepileptičkim lijekovima (antiepileptic drug -AED) jer to može dovesti do napada 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 poređenju sa monoterapijom, terapija s više antiepileptičkih lijekova mogla biti povezana s većim rizikom od urođenih malformacija, u zavisnosti od udruženih antiepileptičkih lijekova.

#### Trudnoća

Rizici povezani s fenobarbitonom

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

Podaci iz meta-analize i opservacijskih studija pokazali su rizik od velikih malformacija otprilike 2 do 3 puta veći od osnovnog rizika od velikih malformacija u opštoj populaciji (što je 2-3 %). Rizik zavisi od doze; međutim, nije utvrđena ijedna doza bez rizika. Monoterapija fenobarbitonom povezana je s povećanim rizikom od velikih urođenih malformacija, uključujući rascjep usne i nepca te kardiovaskularne malformacije. Takođe su zabilježene i druge malformacije koje obuhvaćaju različite sisteme organa, uključujući slučajeve hipospadije, dismorfne 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 rađanja male novorođenčadi za tu gestacijsku dob ili sa smanjenom dužinom tijela, u poređenju s monoterapijom lamotriginom.

Zabilježeni su poremećaji neurološkog razvoja među djecom koja su bila izložena fenobarbitonu u toku trudnoće. Rezultati iz studija koji se odnose na rizik od poremećaja neurološkog razvoja kod djece izložene fenobarbitonu u toku trudnoće protivrječne su kontradiktorni i rizik se ne može isključiti. U pretkliničkim ispitivanjima su, takođe, zabilježeni štetni efekti na neurološki razvoj (vidjeti dio 5.3.).

Fenobarbiton se ne smije uzimati u toku trudnoće osim ako se procijeni da potencijalna korist premašuje rizike, nakon razmatranja drugih odgovarajućih mogućnosti liječenja.

Ako nakon ponovne procjene liječenja fenobarbitonom nijedna druga terapijska opcija nije adekvatna, treba uzimati najnižu efikasnu dozu fenobarbitona. Žena reproduktivne dobi treba razumjeti i biti u potpunosti obaviještena o rizicima povezanim s primjenom fenobarbitono u toku trudnoće.

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

Pacijenti koji uzimaju fenobarbiton trebaju prije začeća i u toli trudnoće uzimati odgovarajuće dodatne količine folne kiseline.

#### Dojenje

Fenobarbiton se izlučuje u mlijeko dojilja i postoji mali rizik od pojave neonatalne sedacije. Zbog toga se ne preporučuje dojenje u toku terapije ovim lijekom.

#### 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

§ Opojna droga. Lijek se izdaje uz recept napisan u dva primjerka, sa naznakom "kopija" na drugom primjerku i sa naznačenjem rednog broja knjige evidencije o izdatom receptu.

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Lijek fenobarbiton snažno djeluje na psihofizičke sposobnosti. Za vrijeme terapije ovim lijekom zabranjeno je upravljati motornim vozilima ili mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

*Poremećaji krvi i limfnog sistema:*

Povremena: megaloblastna anemija (zbog deficita folata), agranulocitoza, trombocitopenija.

*Poremećaji kostiju, mišića i vezivnog tkiva:* osteomalacija, rahitis.

Prijavljena je pojava smanjenja gustine kostiju, osetopenije, osteoporoze i fraktura kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji fenobarbitonom. Nije razjašnjen mehanizam kojim fenobarbiton utiče na metabolizam kostiju.

*Psihijatrijski poremećaji:* paradoksalne reakcije (neuobičajeno razdraženje), halucinacije, nemir i konfuzija kod pacijenata starije životne dobi, mentalna depresija, poremećaj pamćenja i kognitivnih funkcija, pospanost, letargija.

*Poremećaji nervnog sistema:* hiperaktivnost, poremećaj ponašanja kod djece, ataksija, nistagmus, vrtoglavica, nesvjestica, glavobolja

*Kardiološki poremećaji:* hipotenzija.

*Respiratorni poremećaji:* respiratorna depresija, hipoventilacija, laringospazam, bronhospozam.

*Hepatobilijarni poremećaji:* hepatitis, holestaza.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:* alergijske reakcije kože (makulopapularna morbilliformna ili skarlatiniformna ospa), druge reakcije kože kao što su eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem.

Prijavljene su i ozbiljne reakcije na koži Steven-Johnson-ov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroza (TEN) (vidjeti dio 4.4.).

Učestalost: veoma rijetko.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki: seksualna disfunkcija (smanjenje libida, impotencija), Peyronijeva bolest.

*Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:* antiepileptički hipersenzitivni sindrom (groznica, kožna ospa, limfadenopatija, limfocitoza, eozinofilija, poremećaj hematopoeznog sistema, poremećaj funkcije jetre i drugih organa kao što su bubrezi i respiratorni sistem), koji može da ugrozi život.

Laboratorijska ispitivanja: smanjenje nivoa tireoidnih hormona u serumu (naročito pri kombinovanoj terapiji sa drugim antiepilepticima), smanjenje nivoa folne kiseline (nepoznata učestalost).

#### **Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

#### **4.9. Predoziranje**

Toksičnost fenobarbitona je individualna; tolerancija se razvija poslije hronične primjene. Kod odraslih simptomi toksičnosti se mogu očekivati nakon oralnog unošenja 1g.

##### *Simptomi i znaci toksičnosti*

Pospanost, disartrija, ataksija, nistagmus i dezinhibicija. Može se razviti koma, kardiovaskularni kolaps, srčani zastoj, hipotenzija, hipotonija, hiporefleksija, hipotermija, hipotenzija i respiratorna depresija.

Barbiturati smanjuju pokretljivost creva, što može dovesti do usporenog početka dejstva i pogoršanja simptoma ili cikličnog poboljšanja i pogoršanja simptoma.

##### *Terapija*

Razmotriti primjenu aktivnog uglja (50 g za odrasle, 10-15 g za djecu mlađu od 5 godina) ukoliko se više od 10 mg/kg fenobarbitona unese u toku 1 sata, uz zaštitu disajnih puteva. Ponavljanje doze aktivnog uglja je najbolji način za poboljšanje eliminacije fenobarbitona kod simptomatskih pacijenata. Kod teške hipotenzije može da se primeni dopamin ili dobutamin. Rabdmioliza se liječi alkalizacijom urina. Hemodijaliza ili hemofiltracija mogu biti potrebne u slučaju akutne renalne insuficijencije ili teške hiperkalemije.

Hemoperfuzija sa aktivnim ugljem je terapija izbora za većinu pacijenata sa ozbiljnim trovanjem barbituratima kod kojih ne dolazi do poboljšanja ili kod kojih dolazi do pogoršanja bez obzira na adekvatnu suportivnu terapiju.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** antiepileptici

**ATC kod:** N03AA02

Fenobarbiton je barbiturat sa dugotrajnim dejstvom koji se, zbog svog depresivnog efekta na motorni korteks, koristi za liječenje epilepsije.

Fenobarbiton ima široko depresivno dejstvo na cerebralnu funkciju. On ima sedativni efekat i protektivno djeluje kod svih tipova parcijalne i generalizovane epilepsije kod ljudi, osim kod apsans napada. Fenobarbiton je efikasan u prevenciji odgovarajućih eksperimentalnih modela epileptičkih napada kod životinja. U različitim studijama fenobarbiton nije pokazao konzistentne efekte u supresiji

eksperimentalnih epileptičkih fokusa i naknadnih pražnjenja, ali je inhibirao sinaptičku transmisiju najmanje u kičmenoj moždini.

Predpostavljeni biohemijski mehanizam delovanja lijeka je produžavanje vremena otvaranja Cl<sup>-</sup> jonskih kanala na postsinaptičkoj membrani neurona što dovodi do hiperpolarizacije membrane i sprječava propagaciju nervnog impulsa. Osim toga, fenobarbiton smanjuje intraneuronalnu koncentraciju Na<sup>+</sup> i inhibira influks Ca<sup>2+</sup> u depolarizovane sinaptosome. Fenobarbiton povećava nivo serotonina u mozgu i inhibira preuzimanje noradrenalina u sinaptosome. Ovi dodatni biohemijski mehanizmi doprinose antikonvulzivnom efektu lijeka.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### *Resorpcija*

Fenobarbiton se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, iako je relativno neliposolubiln; maksimalne koncentracije u plazmi postižu se približno 2 sata nakon peroralne primjene.

### *Distribucija*

Za proteine plazme vezuje se 45-60% primjenjene doze fenobarbitona. Fenobarbiton prolazi placentu i distribuira se u mlijeko.

### *Metabolizam*

Poluvrijeme eliminacije je između 75 i 120 sati kod odraslih, ali je značajno produženo kod novorođenčadi i kraće (oko 21-75 sati) kod djece. Postoji značajna interindividualna varijacija kinetike fenobarbitona. Fenobarbiton se samo djelimično metaboliše u jetri.

### *Eliminacija*

Pri normalnom pH urina oko 25% doze se izlučuje u nepromijenjenom obliku.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

U objavljenim studijama zabilježeni su teratogeni efekti (morfološki defekti) kod glodara izloženih fenobarbitonu. Rascjep nepca je registrovan u svim pretkliničkim ispitivanjima, ali se u pojedinačnim studijama ili vrstama takođe uočavaju i druge malformacije (npr. pupčana kila, spina bifida, eksencefalija, omfalokela uz srasla rebra).

Osim toga, iako su podaci iz objavljenih studija nedosljedni, primjena fenobarbitona kod pacova/miševa tokom gestacije ili u ranom postnatalnom periodu, povezana je sa štetnim efektima na neurološki razvoj, kao i s promjenama u lokomotornoj aktivnosti i obrascima spoznaje i učenja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista ekscipijenasa

Laktoza, monohidrat; Skrob, kukuruzni; Talk; Magnezijum-stearat; Želatin.

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

### 6.3. Rok upotrebe

5 (pet) godina. Lijek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

### 6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C. Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti i vlage.

### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

U složivoj kartonskoj kutiji nalaze se 3 blistera od (PVC/AL) folije sa po 10 tableta od 100 mg.

### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Nema posebnih uputstava i mjera opreza. Neupotrijebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

### 6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz recept napisan u dva primjerka, sa naznakom "kopija" na drugom primjerku i sa naznačenjem rednog broja knjige evidencije o izdatom receptu.

## **7. PROIZVOĐAČ**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

### **Proizvođač gotovog lijeka**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka  
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

## **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

§▲Phenobarbiton HF, 100 mg, 30 tableta: 04-07.3-2-4829/21 od 13.05.2022.

**DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 06.09.2023.**