

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

LUMINAL

200 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ampulka obsahuje 219 mg sodnej soli fenobarbitalu (čo zodpovedá 200 mg fenobarbitalu) v 1 ml injekčného roztoku.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 1 ml ampulka obsahuje 0,82 mmol (19 mg) sodíka a 83 mg etanolu.

Každá 1 ml ampulka obsahuje 700 mg propylénglykolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba

- Epilepsie
- Status epilepticus.

Upozornenie:

Fenobarbital nie je účinný pri záchvatoch typu absencie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie závisí od druhu a závažnosti ochorenia.

Terapeutické koncentrácie v sére s antikonvulzívnym účinkom sú 10-40 µg/ml.

Dospelí

Na liečbu epilepsie sa dospelým podáva 1-3 mg fenobarbitalu na kg telesnej hmotnosti/deň, ak sa podáva intravenózne, rýchlosť podávania nemá presiahnuť 1 mg/kg za minútu. Z dôvodu vysokej interindividuálnej variability rýchlosti metabolizácie sa musí udržiavacia dávka upraviť v priebehu cyklu liečby. Dávka sa má upraviť potrebám každého pacienta tak, aby sa dosiahla dostatočná kontrola záchvatov; toto si zvyčajne vyžaduje plazmatické koncentrácie 10–40 µg/ml.

Na liečbu status epilepticus sa podávajú nasledovné dávky:

15-20 mg na kg telesnej hmotnosti sa podáva rýchlosťou, ktorá nepresahuje 50–100 mg/minútu. Ak je potrebné po minimálne 10 minútach potom možno podať dodatočnú dávku až do 10 mg na kg.

Pediatrická populácia

Na liečbu epilepsie sa podávajú nasledovné dávky podľa veku, ktoré sa upravujú podľa odpovede. Z dôvodu vysokej interindividuálnej variability rýchlosti metabolizácie sa musí udržiavacia dávka upraviť v priebehu cyklu liečby. Zvyčajné terapeutické sérové koncentrácie ležia medzi 10–40 µg/ml:

- novorodenci: začiatková dávka 20 mg/kg pomocou pomalej intravenózneho injekcie, potom 2,5–5 mg/kg jedenkrát denne pomocou pomalej intravenózneho injekcie (50–100 mg/minútu)
- 1 mesiac až 11 rokov: začiatková dávka 1–1,5 mg/kg dvakrát denne, ak je to potrebné zvýšiť o 2 mg/kg denne na zvyčajnú udržiavaciu dávku 2,5–4 mg/kg jedenkrát alebo dvakrát denne,
- 12 až 17 rokov: 60–180 mg jedenkrát denne

Na liečbu status epilepticus sa podávajú nasledovné dávky pomocou pomalej intravenózneho injekcie (50–100 mg/min), podľa veku:

- novorodenci až 11 rokov: začiatková dávka 20 mg/kg, ak je to potrebné pokračovať s 2,5 až 5 mg/kg jedenkrát alebo dvakrát denne
- 12 až 17 rokov: začiatková dávka 20 mg/kg (až maximálne 1 g), ak je to potrebné pokračovať s 300 mg dvakrát denne

Špeciálne populácie

U starších pacientov je často nevyhnuté znížiť dávku. U pacientov so zníženou funkciou pečene alebo obličiek môže byť potrebné zníženie dávky. LUMINAL je kontraindikovaný pri závažnej poruche funkcie pečene.

U pacientov s peritoneálnou dialýzou je úprava dávky nevyhnutná. Klírens závisí od individuálnych charakteristík pacienta a od typu dialyzačnej procedúry. Sérové koncentrácie fenobarbitalu sa majú dôkladne sledovať a na udržanie terapeutických sérových hladín sa má dávkovanie upraviť.

Dĺžka podávania

O dĺžke liečby fenobarbitalom rozhoduje ošetrojúci lekár na základe priebehu ochorenia. Preto musí lekár priebežne prehodnocovať, či je indikácia fenobarbitalu pre pacienta stále oprávnená. Pri dlhodobom používaní fenobarbitalu vzniká ako pri iných liekoch s obsahom barbiturátov riziko rozvoja závislosti. Treba pamätať na to, že fenobarbital sa ako symptomatické liečivo musí podávať nepretržite, a že pri vysadení lieku sa môžu záchvaty vrátiť so zvýšenou intenzitou, pričom môže dôjsť až k status epilepticus. Ďalšie symptómy vysadenia fenobarbitalu zahŕňajú úzkosť, záškľaby svalov, tras, slabosť, závrat, skreslené vnímanie videnia, nauzeu, vracanie, nespavosť, ortostatickú hypotenziu, halucinácie a delírium. Odporúča sa, aby sa liečba fenobarbitalom nikdy neukončila náhle, ale postupne pomalým znižovaním dávky.

Spôsob podávania

Pripravený injekčný roztok sa podáva i.m. alebo pomaly i.v. 2-3-krát denne. Luminal je určený na podávanie predovšetkým pri závažných stavoch ochorenia alebo v prípadoch, keď liečbu liekmi s obsahom fenobarbitalu možno vykonať perorálne len s veľkými ťažkosťami.

Pred podaním zmiešaných roztokov je potrebné preveriť chemickú kompatibilitu jednotlivých zložiek (napr. zrážanie, zakalenie). Treba sa vyvarovať subkutánnemu podaniu injekcie alebo podaniu injekcie mimo žily, pretože to môže spôsobiť nekrózu tkaniva. Chybné podanie injekcie do žily môže spôsobiť vazospazmy, silnú bolesť a gangrénu.

Počas intravenózneho podávania fenobarbitalu sa má sledovať EKG, tlak krvi, funkcia dýchania a koncentrácie fenobarbitalu v sére. Okrem toho musí byť k dispozícii možnosť resuscitácie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na iné barbituráty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna intoxikácia alkoholom, hypnotikami, analgetikami, centrálnymi tlmivými alebo stimulačnými liečivami.
- Akútna hepatálna porfýria.
- Závažná dysfunkcia pečene.

- Závažná respiračná depresia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Fenobarbital sa má podávať len po dôkladnom zvážení potenciálnych rizík a prínosov a ak je pacient prísne sledovaný v prípade:

- závažnej dysfunkcie obličiek,
- závažného poškodenia myokardu,
- pozitívnych (rodinných) afektívnych porúch v anamnéze,
- užívania drog, alkoholizmu alebo iných foriem závislosti v anamnéze,
- zníženého vedomia u pacientov,
- starších a oslabených pacientov, z dôvodu zvýšenej citlivosti na fenobarbital,
- hyperaktívnych detí,
- akútnej silnej bolesti, pretože sa môžu vyvolať paradoxné stavy excitácie alebo sa môžu maskovať dôležité symptómy,
- porúch dýchania osobitne spojených s dyspnoe a obštrukciou.

Boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie Stevens-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) pri užívaní fenobarbitalu.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch a pozorne sledovaní z dôvodu kožných reakcií.

Najvyššie riziko výskytu SJS alebo TEN je v prvých týždňoch liečby.

Ak sú prítomné príznaky alebo prejavy SJS alebo TEN (napr. progresívna kožná vyrážka často s pľuzgiermi alebo mukotickými léziami), liečba fenobarbitalom sa musí ukončiť.

Najlepšie výsledky liečby SJS a TEN možno dosiahnuť pri včasnej diagnóze a okamžitom ukončení podávania každého podozrivého liečiva. Včasné ukončenie liečby sa spája s lepšou prognózou.

Ak sa pri používaní fenobarbitalu u pacienta vyskytli SJS alebo TEN, fenobarbital sa tomuto pacientovi už nesmie nikdy podávať.

Z dôvodu možnosti fotosenzibilizácie (zvýšená citlivosť kože na svetlo) sa má obmedziť expozícia slnečného žiarenia. Ochranné opatrenia môžu zahŕňať vyhýbanie sa poľudňajšiemu slnku, nosenie dlhých šiat, okuliarov a klobúkov ako aj používanie krémov na opaľovanie.

Fenobarbital môže spôsobiť fyzickú a psychickú závislosť. Riziko rozvoja závislosti je prítomné už pri dennom podávaní počas niekoľko týždňov. To platí nielen pre nadmerné užívanie obzvlášť vysokých dávok, ale aj pre dávkovanie v terapeutickom rozsahu.

Pri dlhodobom podávaní (dlhšie ako jeden týždeň) sa Luminal injekčný roztok nesmie náhle vysadiť, dávka sa má znižovať postupne. Treba mať na pamäti možnosť prechodných abstinenčných príznakov (pozri časť 4.2).

Podávanie fenobarbitalu môže spustiť komplex parciálnych záchvatov a absencií.

Pri dlhodobej liečbe fenobarbitalom je potrebné pravidelné sledovanie krvného obrazu, hladín alkalickéj fosfatázy, ako aj funkcie pečene a obličiek. Kontroly hladín v sére sa odporúčajú jeden-dvakrát ročne. Kontroly hladín v sére sú potrebné aj v úvodnej fáze liečby (na stanovenie individuálnej absorpcie a rýchlosti vylučovania), pred zmenou a po zmene liečby, ako aj v prípade nedostatočnej účinnosti.

Kontroly hladín v sére sú potrebné aj v prípade nežiaducich účinkov a pri podozrení na intoxikáciu, ako aj pri liečbe epilepsie počas gravidity.

Kvôli potenciálnym účinkom na metabolizmus kostí (pozri časť 4.8) sú potrebné pravidelné kontroly.

Počas liečby fenobarbitalom sa treba striktne vyhýbať konzumácii alkoholu.

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika u fenobarbitalu.

U pacientov je preto potrebné sledovať prejavy a príznaky suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Pri podávaní Luminalu injekčného roztoku sa má zohľadniť presorický účinok fenobarbitalu na dýchanie.

Fenobarbital sa nemá používať v kombinácii so stiripentolom (liek používaný na liečbu Dravetovej syndrómu) (pozri časť 4.5).

Existuje riziko skrížených alergických reakcií s inými antiepileptikami. U pacientov, u ktorých sa potvrdili reakcie z precitlivenosti na iné antiepileptiká je zvýšené riziko precitlivenosti aj na fenobarbital. Podávanie Luminalu injekčného roztoku sa musí vždy okamžite ukončiť, ak sa vyskytnú prejavy reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Ženy vo fertilnom veku

Fenobarbital môže pri podávaní tehotnej žene spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 4.6). Prenatálna expozícia fenobarbitalom môže zvýšiť riziko vrodených malformácií. Rozsah rizika pre plod nie je známy, ak je použitie fenobarbitalu krátkodobé (akútnych situácií). Dlhodobá prenatálna expozícia fenobarbitalu môže zvýšiť riziko vrodených malformácií približne 2- až 3-násobne (pozri časť 4.6).

Fenobarbital sa nemá používať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ potenciálny prínos nepreváži riziká a po zvážení iných vhodných možností liečby. Ženy vo fertilnom veku musia byť informované o možnom riziku pre plod spojenom s užívaním fenobarbitalu počas gravidity. V núdzových situáciách sa má riziko poškodenia plodu posúdiť z hľadiska rizika nekontrolovaných záchvatov pre plod aj pre tehotnú ženu.

Ženy vo fertilnom veku majú používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby fenobarbitalom a/alebo dva mesiace po liečbe, ak dostali fenobarbital v akútnych situáciách. V dôsledku indukcie enzýmov môže fenobarbital viesť k zlyhaniu terapeutického účinku perorálnej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej estrogény alebo progesterón. Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby fenobarbitalom používali iné antikoncepčné metódy, napr. dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy, perorálnu antikoncepciu obsahujúcu vyššie dávky estrogénu alebo nehormonálne vnútromaternicové teliesko (pozri časť 4.5).

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml injekčného roztoku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pri použití maximálnej jednorazovej dávky (2 ampulky) LUMINALU injekčného roztoku obsahuje 38 mg (alebo 1,64 mmol) sodíka, čo zodpovedá 1,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 83 mg etanolu (alkohol) v jednej ampulke. Množstvo v tomto lieku zodpovedá menej ako 2 ml piva alebo 1 ml vína.

Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje 700 mg propylénglykolu v 1 ml (jednej ampulke), čo zodpovedá 700 mg/ml.

Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad etanolom, môže u detí mladších ako 5 rokov vyvolať závažné nežiaduce účinky.

Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, môže sa dostať k plodu a byť prítomný v mlieku. Podávanie propylénglykolu tehotným alebo dojčiacim pacientkam sa preto musí zvážiť individuálne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene vyžadujú lekárske sledovanie, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti pripisované propylénglykolu, ako napríklad renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a dysfunkcia pečene.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súčasnom podávaní môže fenobarbital zosilňovať účinok iných centrálne (CNS) pôsobiacich liekov (určité psychofarmaká, anestetiká, analgetiká, antihistaminiká, hypnotiká) a alkoholu.

Fenobarbital je silný induktor systému oxidázy so zmiešanou funkciou hepatického cytochrómu P450. Štúdie experimentálnych systémov s ľuďmi preukázali indukciu CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4. Účinky enzýmovej indukcie fenobarbitalu môžu zrýchliť metabolizmus látok a znížiť ich koncentráciu. Môže sa zväžiť sledovanie plazmatických hladín. Môže byť potrebné dávky upraviť. Toto sa vzťahuje napríklad na:

- karbamazepín, oxkarbazepín, valproát, etosuximid, lamotrigín, tiagabín, felbamát, topiramát, fenytoín, zonisamid
- klonazepam
- bupropión, mianserín, tricyklické antidepresíva
- klozapín, haloperidol, aripiprazol
- paracetamol (pozri aj nižšie)
- metadón
- glukokortikoidy
- hormonálne kontraceptíva
- hormóny štítnej žľazy
- vitamín D (požiadavky na vitamín D sa môžu zvýšiť)
- chloramfenikol, doxycyklín, metronidazol, rifampicín
- griseofulvín, azoly, ako je itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- inhibítory proteázy (napr. darunavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir)
- metoprolol, timolol, propranolol
- blokátory kalciového kanála (napr. felodipín, nifedipín, nimodipín, verapamil, diltiazem)
- disopyramid, chinidín
- digoxín (sérové hladiny sa môžu znížiť o polovicu)
- lidokaín
- perorálne antikoagulanciá (napr. warfarín)
- cyklosporín, takrolimus
- teniposid, etopozid, irinotekan
- teofylín, montelukast
- abiraterón, bortezomib, inhibítory tyrozínkinázy (súbežnému podávaniu sa má vyhnúť s výnimkou, ak nie je alternatívna liečba)
- taxány (napr. paklitaxel).
- albendazol.

Fenytoín môže zvýšiť sérovú koncentráciu fenobarbitalu. Na strane druhej môže fenobarbital zvýšiť aj znížiť koncentrácie fenytoínu (pozri tiež vyššie).

Kyselina valproová zosilňuje účinok a do určitej miery nežiaduce účinky fenobarbitalu (prostredníctvom zvyšovania sérových koncentrácií fenobarbitalu) a súbežné podávanie môže, preto viesť k zvýšenej únave, osobitne u detí. Pri súbežnom podávaní môže byť nevyhnutné zníženie dávky fenobarbitalu.

U pacientov súbežne liečených valproátom a fenobarbitalom sa majú sledovať prejavy hyperamonémie. V polovici hlásených prípadov bola hyperamonémia bezpríznaková a nemusí nevyhnutne viesť ku klinickej encefalopatii.

Ak sa objavia príznaky ako je apatia, somnolencia, vracanie, hypotenzia alebo zvýšená frekvencia záchvatov, majú sa stanoviť sérové hladiny amoniaku alebo valproátu. Môže byť potrebná úprava dávky antiepileptika. Oxkarbazepín a felbamát môžu zvýšiť sérovú koncentráciu fenobarbitalu. Môže byť potrebné zníženie dávky fenobarbitalu.

Stiripentol inhibuje izoenzýmy CYP450 CYP2C19 a CYP3A4, a preto môže mať súbežné podávanie viesť k farmakokinetickej interakcii (inhibícia metabolizmu v pečeni) s fenobarbitalom (pozri časť 4.4). Následkami sú zvýšené sérové koncentrácie fenobarbitalu s potenciálnym rizikom predávkovania. Fenobarbital sa nemá používať v kombinácii so stiripentolom. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, odporúča sa klinické sledovanie sérových koncentrácií fenobarbitalu s možnými úpravami dávky.

Antidepresíva (vrátane IMAO, SSRI a tricyklických antidepresív) môžu antagonizovať antiepileptickú aktivitu fenobarbitalu prostredníctvom znižovania prahu záchvatov.

Súbežné používanie chlórpromazínu s fenobarbitalom môže znížiť hladiny v krvi ktoréhokoľvek liečiva. Buďte ostražitý z dôvodu zníženej terapeutickej odpovede počas súbežného podávania a zvýšených účinkov alebo nežiaducich účinkov, ak sa ukončí liečba jedným liečivom.

Účinky barbiturátov sa môžu znížiť súbežným podávaním memantínu.

Suplementácia kyselinou listovou môže mať za následok pokles hladín fenobarbitalu v sére. Hladiny fenobarbitalu sa majú starostlivo sledovať, čo umožní zodpovedajúco dávku zvýšiť.

U niektorých pacientov môžu vysoké denné dávky pyridoxínu (B₆ vitamín) znížiť hladiny fenobarbitalu. Ak sa súbežne podávajú vysoké dávky pyridoxínu, plazmatické hladiny fenobarbitalu sa majú sledovať.

Barbituráty sú známe tým, že zvyšujú toxicitu metotrexátu.

Barbituráty môžu zvýšiť hepatotoxicitu a znížiť účinok paracetamolu (pozri tiež vyššie).

V jednej štúdii sa u detí hlásilo zvýšené riziko exantematózných kožných reakcií, ktoré súbežne užívali cefalosporíny a fenobarbital.

Absorpciu fenobarbitalu môže ovplyvniť súbežné používanie aktívneho uhlia. Toto môže byť dôležité aj pri intravenóznom podávaní, pretože fenobarbital podlieha enterohepatálnej cirkulácii. Nie sú však hlásenia o klinickom význame tejto potenciálnej interakcie.

Súbežné používanie fenobarbitalu s liekmi obsahujúcimi rastlinné liečivo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa neodporúča, pretože sérové koncentrácie a aj terapeutické účinky fenobarbitalu sa môžu znížiť.

Interferencia s laboratórnymi testami

Fenobarbital môže ovplyvňovať niektoré laboratórne testy vrátane metyraponového testu, fentolamínových testov a určenie sérového bilirubínu.

V dôsledku obsahu alkoholu ako rozpúšťadla v injekčnom roztoku, treba zohľadniť interakcie liekov, ktoré nie sú kompatibilné s alkoholom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby fenobarbitalom a/alebo dva mesiace po liečbe, ak dostali fenobarbital v akútnych situáciách. V dôsledku indukcie enzýmov môže fenobarbital viesť k zlyhaniu terapeutického účinku hormonálnej antikoncepcie (pozri časti 4.5 a 4.6). Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby fenobarbitalom používali iné antikoncepčné metódy, napr. dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy, perorálnu antikoncepciu obsahujúcu vyššie dávky estrogénu alebo nehormonálne vnútromaternicové teliesko (pozri časť 4.5).

Tehotenstvo

Fenobarbital prestupuje u ľudí placentou. Štúdie na zvieratách (údaje z literatúry) preukázali reprodukčnú toxicitu u hlodavcov (pozri časť 5.3).

Prenatálna expozícia fenobarbitalu môže zvýšiť riziká vrodených malformácií. Monoterapia fenobarbitalom sa spája so zvýšeným rizikom závažných vrodených malformácií vrátane rázštepov pier a podnebia a kardiovaskulárnych malformácií. Hlásené boli aj ďalšie malformácie zahŕňajúce rôzne telesné systémy vrátane prípadov hypospádie, dysmorfických prejavov tváre, účinkov na neurálnu trubicu, kraniofaciálnej dysmorfie (mikrocefálie) a abnormalít prstov. Miera rizika pre plod nie je známa, ak je užívanie fenobarbitalu krátkodobé (naliehavá situácia). Dlhodobá prenatálna expozícia fenobarbitalu môže zvýšiť riziko vrodených malformácií približne 2- až 3-násobne (pozri časť 4.6).

Údaje z registra štúdie naznačujú zvýšenie rizika narodenia malých detí vzhľadom na gestačný vek alebo s redukovanou dĺžkou tela v porovnaní s monoterapiou lamotrigínom.

U detí vystavených fenobarbitalu počas tehotenstva sa hlásili poruchy vývoja nervového systému (oneskorenie vývoja v dôsledku porúch vývoja mozgu). Štúdie týkajúce sa rizika porúch sú nervového systému stále protichodné.

Fenobarbital sa nemá používať počas tehotenstva, okrem prípadov, keď je to klinicky potrebné a pokiaľ je to možné, žena má byť informovaná o riziku možného poškodenia plodu.

Pri použití fenobarbitalu v treťom trimestri gravidity sa môžu u novorodenca vyskytnúť abstinenčné príznaky vrátane sedácie, hypotónie a poruchy sania.

Účinky na novorodencov

Aby sa u novorodencov zabránilo poruchám zrážania krvi súvisiacim s vitamínom K₁, odporúča sa perorálne podávanie vitamínu K₁ v poslednom mesiaci gravidity, ako aj podanie vitamínu K₁ novorodencovi bezprostredne po pôrode. Okrem toho má byť novorodenec sledovaný či nejaví príznaky krvácania.

Dojčenie

Fenobarbital prechádza do materského mlieka. Ženy liečené vysokými dávkami fenobarbitalu nemajú dojčiť. U žien liečených nízkymi dávkami fenobarbitalu sa má riziko príznakov z vysadenia u nedojčeného dieťaťa dôkladne zvážiť oproti riziku farmakologických účinkov u dojčeného novorodenca (sedácia so zníženým sacím reflexom a následná strata telesnej hmotnosti). V prvom postnatálnom týždni môže byť sérová koncentrácia voľného fenobarbitalu vyššia u dojčeného dieťaťa ako u matky, pretože množstvá fenobarbitalu prijaté *in utero* a dojčením sa kumulujú v dôsledku jeho pomalšej eliminácie u novorodenca. Dojčené deti sa majú preto pozorne sledovať z dôvodu možných nežiaducich účinkov (sedácia). V prípade potreby sa má dojčenie začať po včasnom novorodeneckom období. U dojčených detí sa má okrem sledovania klinického stavu pravidelne sledovať aj sérová koncentrácia fenobarbitalu. Odstavenie dieťaťa od materského mlieka sa má vykonať pomaly, v priebehu niekoľkých týždňov. V prípade náhleho odstavenia dieťaťa od materského mlieka má byť dieťa sledované lekárom.

Fertilita

Nie sú dostupné klinické údaje o účinkoch fenobarbitalu na fertilitu. U potkanov alebo škrečkov vystavených účinku fenobarbitalu pred a po narodení sa vyskytla ireverzibilná sexuálna dysfunkcia u samcov aj samíc zvierat (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Aj pri správnom podávaní môže mať fenobarbital vplyv na pozornosť do takej miery, že sa zhoršuje schopnosť aktívne sa zúčastňovať cestnej premávky alebo obsluhovať stroje. To platí dokonca vo zvýšenej miere v kombinácii s alkoholom. Preto treba už počas prvých dní liečby prestať viesť vozidlá, obsluhovať stroje a vykonávať iné nebezpečné činnosti.

Toto rozhodnutie má posúdiť lekár, ktorý zváži individuálnu reakciu a konkrétne dávkovanie lieku.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie s použitím MedDRA podľa tried orgánových systémov a nasledovnej frekvencie výskytu:

veľmi časté	(>1/10)
časté	(>1/100 až <1/10)
menej časté	(>1/1 000 až <1/100)
zriedkavé	(>1/10 000 až <1/1 000)
veľmi zriedkavé	(<1/10 000)
neznáme	(nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	poškodenie kostnej drene, hematopoietické ochorenie (megaloblastická anémia) po dlhodobom používaní
Neznáme	zmeny krvného obrazu, ako sú leukocytóza, lymfocytóza, leukopénia, agranulocytóza alebo trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	reakcie z precitlivenosti (horúčka, dysfunkcia pečene, hepatitída, opuch lymfatických uzlín, leukocytóza, lymfocytóza, fotosenzitivita, kožná vyrážka a závažné kožné reakcie, ako je exfoliatívna dermatitída, multiformný erytém, pozri tiež nižšie v časti „Poruchy kože a podkožného tkaniva”)
Neznáme	skrížené reakcie s inými antiepileptikami (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy	
Veľmi časté	zmätenosť
Časté	paradoxné stavy vzrušenia u detí u starších osôb
Menej časté	depresívne stavy
Neznáme	abnormálne správanie u detí, najmä hyperaktivita, abstinenčný syndróm po náhlom vysadení fenobarbitalu u pacientov liečených dlhodobo
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	kognitívne poruchy, nechcená výrazná sedácia, závrat, bolesti hlavy, ataxia
Neznáme	ak sa podáva večer, môžu byť narušené reakčné schopnosti v nasledujúce ráno, z dôvodu poruchy koncentrácie a únavy Podávanie fenobarbitalu môže spustiť komplex parciálnych záchvatov a absencií.
Poruchy oka	
Neznáme	poruchy videnia (dvojité videnie)
Poruchy ciev	
Menej časté	periférne obehové poruchy spojené s nízkym krvným tlakom až kolapsom
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Neznáme	respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Menej časté	nevoľnosť, vracanie, zápcha, epigastrické ťažkosti
Neznáme	Hnačka, zväčšenie d'asién
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Menej časté	poškodenie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi zriedkavé	Závažné kožné nežiaduce reakcie: hlásil sa Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Neznáme	lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), pemfigus vulgaris, vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	

Neznáme	Hlásili sa prípady zníženej minerálnej hustoty kostí, osteopénie, osteoporózy a zlomeniny u pacientov po dlhodobej liečbe fenobarbitalom (pozri tiež časť 4.4). Mechanizmus, pomocou ktorého fenobarbital ovplyvňuje metabolizmus kostí, nebol identifikovaný. Bolesti ramena, bolesti paže, všeobecne bolesti kĺbov Dupuytrenova kontraktúra, obvyčajne obojstranná, často spájaná s opuchmi hánok, proliferáciou spojivového tkaniva na chodidle nohy, ako aj so skapulohumerálnou periartritídou („zmrznuté rameno“) Po liečbe fenobarbitalom sa môže vyskytnúť (poly-) fibromatóza (pozri tiež vyššie)
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	poškodenie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Veľmi časté	sexuálna dysfunkcia (znížené libido, impotencia)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únavu (spavosť, ospalosť, malátnosť, znížený reakčný čas)
Laboratorne a funkčné vyšetrenia	
Neznáme	znížené koncentrácie hormónov štítnej žľazy v sére, najmä v kombinácii s inými antiepileptikami, znížené hladiny kyseliny listovej

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Terapeutický index fenobarbitalu je obmedzený. Letálna jednorazová dávka pre ľudí bez následnej liečby je 4 – 6 g. Súčasné použitie alkoholu alebo iných centrálne tlmivých psychofarmák môže dokonca už pri používaní terapeutických dávok viesť k intoxikácii.

a) Symptómy predávkovania

Závraty, znížená pozornosť, tachykardia, kardiovaskulárna depresia spojená s hypotenziou, zlyhanie obličiek, hypotermia, pľuzgier, nystagmus, oslabené šľachové reflexy, minimálna ataxia, ataxia so sklonom k pádom, stupor, somnolencia, spánok, semikóma, kóma, respiračná depresia, šok s rozšírenými zreničkami.

b) Liečba predávkovania

Pri otrave barbiturátmi je potrebné vykonať tieto opatrenia: podporiť dýchanie a krvný obeh, odstránenie liečiva obvykle odsunúť na čas po príchode do nemocnice.

Najmenej každú hodinu kontrolovať pulz, dýchanie, rektálnu teplotu a krvný tlak.

Ďalšie (Doplnkové) možnosti: alkalizujúca diuretická liečba, hemodialýza, hemoperfúzia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká/barbituráty a deriváty

ATC kód: N03AA02

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku barbiturátov nie je zatiaľ úplne známy. Predpokladá sa, že rozrušovaním komplexov chloridových kanálov GABA receptorov, zvyšujú pokojový potenciál membrán. Okrem toho presynapticky potláčajú uvoľňovanie prenášačov vzruchov a predovšetkým vo vyššej koncentrácii sťažujú šírenie vzruchov pri nervových impulzoch, znížením priepustnosti membrán v blízkosti axónov. Barbituráty brzdia viac polysynaptické než monosynaptické neurónové reťazce.

Salvy impulzov brzdia vždy silnejšie, než jednotlivé impulzy, čo je pre antikonvulzívne vlastnosti dôležité. Utlmujú tak aktívne zložky formatio reticularis, ako aj centrá kôry veľkého mozgu a predĺzenej miechy. Tlmenie činnosti CNS závisí od dávky. So zvyšujúcou sa dávkou sa tlmiaci účinok mení na hypnotický až narkotický. Okrem toho má fenobarbital výrazný antikonvulzívny účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

<i>Koncentrácia v sére</i>	
antikonvulzívna	10-40 µg/ml
toxická	≥ 50 µg/ml
<i>T_{max}</i>	
p.o.	0,5-4 h
i.m.	2-8 h
i.v. (mozog)	20-60 min
<i>Plazmatický polčas</i>	75-120 h u dospelých, no veľmi predĺžený u novorodencov a kratší (asi 21 až 75 hodín) u detí
<i>Biotransformácia</i>	Fenobarbital sa čiastočne metabolizuje v pečeni hydroxyláciou sprostredkovanou cytochrómom P450 (primárne CYP2C9, v menšej miere CYP2C19 a CYP2E1) a glukuronidáciou. Hlavným produktom metabolizmu je p-hydroxy-fenobarbital. Po opakovanom podaní lieku sa zvyšuje rýchlosť jeho biotransformácie aj ďalších substrátov.
<i>Renálny klírens</i>	10 - 40% nezmenený Produkty metabolizmu fenobarbitalu sa vylučujú predovšetkým močom.
<i>Absorpcia</i>	po p.o. a i.m. takmer úplná
<i>Eliminácia/deň</i>	10-20 % Rýchlosť vylučovania fenobarbitalu závisí od veku. U detí a dospievajúcich je vyššia, vylučovanie u novorodencov a starších pacientov je výrazne pomalšie. Preto je pri dávkovaní potrebné zohľadňovať vek pacienta.
<i>Rovnovážny stav</i>	dosahuje sa po 2-3 týždňoch
<i>Distribučný objem</i>	
dospelí	0,66-0,88 l/kg
deti	0,56-0,97 l/kg
<i>Prechod cez placentu</i>	dobre prechádza cez placentu
<i>Prestup hemato-encefalickou bariérou</i>	dobrá penetrácia do mozgového tkaniva
<i>Prestup do materského mlieka</i>	koncentrácia v materskom mlieku 10 - 45% sérovej koncentrácie u matky
<i>Väzba na plazmatické bielkoviny</i>	40-60 %. U novorodencov je nižšia.
<i>Dialyzovateľnosť</i>	hemodialýza: áno hemoperfúzia: áno (zníženie plazmatickej koncentrácie na približne polovicu počas 2 h)
<i>Biologická dostupnosť</i>	podľa definície 100 %

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hepatotoxicita a neurotoxicita boli preukázané na skúmaných druhoch po krátkodobom aj dlhodobom perorálnom podávaní fenobarbitalu.

Ako celok výsledky štúdií mutagenity poukazujú na to, že fenobarbital nemá genotoxický potenciál v podmienkach klinického použitia.

V dlhodobých štúdiách so zameraním na tumorogénny potenciál boli u potkanov a myší po liečbe fenobarbitalom pozorované neoplazmy s malígnymi pečeňovými nádormi. Krátkodobé testy na potkanoch a dlhodobé testy na myšiach potvrdili tumorogénny účinok fenobarbitalu, ktorý je možno spôsobený indukciou systémov enzýmov špecifických pre pečeň.

V publikovaných štúdiách sa hlásili teratogénne účinky (morfologické poruchy) u hlodavcov vystavených fenobarbitalu. Rázštep podnebia sa hlásil zhodne vo všetkých predklinických štúdiách, no v jednotlivých štúdiách alebo u druhov sa hlásili aj iné malformácie (napr. pupočná hernia, rázštep chrbtice, exencefalia, exomfalos plus fúzované rebrá).

Hoci údaje z publikovaných štúdií nie sú konzistentné, fenobarbital podávaný potkanom/myšiam počas gestácie alebo skorého postnatálneho obdobia sa ďalej spájal s nepriaznivými účinkami na vývoj nervového systému vrátane zmien pohybovej aktivity, poznávacích schopností a modelov učenia.

Údaje o akútnej toxicite

zvieratá	spôsob podania	LD ₅₀ (mg/kg)
myš	p.o.	325
	i.p.	235
potkan	p.o.	660
	i.p.	190
králik	i.v.	185
mačka	p.o.	175

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol 96% (10% objemových)
propylénglykol
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Pred podaním zmiešaných roztokov je potrebné preveriť chemickú kompatibilitu jednotlivých zložiek (napr. zrážanie, zakalenie). Z dôvodu obsahu alkoholu ako rozpúšťadla, je potrebné pamätať na interakcie s liekmi, ktoré nie sú netolerované s alkoholom.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25° C. Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierová škatuľka s 5 ampulkami z bezfarebného skla s obsahom 1 ml injekčného roztoku.
Klinické balenie s 50 ampulkami z bezfarebného skla s obsahom 1 ml injekčného roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

57/0098/96-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. januára 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. mája 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023