

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Luminal 200 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule injekčního roztoku (1 ml) obsahuje 219 mg sodné soli fenobarbitalu, což odpovídá 200 mg fenobarbitalu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 1ml ampule obsahuje 0,82 mmol (19 mg) sodíku, 80 mg ethanolu a 700 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie (kromě absencí), status epilepticus.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování se řídí podle druhu a závažnosti onemocnění.

Terapeutické sérové koncentrace s antikonvulzivním účinkem jsou v rozsahu 10–40 µg/ml.

Dospělí

Dospělým se podává obvykle 200 mg fenobarbitalu (1 ml injekčního roztoku přípravku Luminal) i.m., nebo pomalu i.v., případně až 2–3krát denně.

Maximální jednotlivá dávka činí u dospělých 400 mg fenobarbitalu, maximální denní dávka je 800 mg fenobarbitalu.

Pediatrická populace

Dětem (3 roky a starší) se podává obvykle 0,75 ml injekčního roztoku přípravku Luminal, batolatům 0,3 ml, kojencům 0,1–0,3 ml i.m., nebo pomalu i.v., případně až 2–3krát denně.

Zvláštní populace

U starších pacientů je často nutné dávku snížit. U pacientů s poruchou funkce jater je třeba snížit počáteční dávku. U pacientů s poruchou funkce ledvin při poklesu clearance kreatininu pod 10 ml/min je třeba snížit dávku a prodloužit interval mezi dávkami.

U pacientů na peritoneální dialýze je nutné přizpůsobit dávku. Přibližně 35-40 % denní dávky fenobarbitalu se vyloučí během 24 hodin. Clearance je závislá na individuální charakteristice pacienta a typu dialýzy. Sérové koncentrace fenobarbitalu mají být pečlivě monitorovány a dávka upravena pro udržení terapeutických sérových hladin.

Délka léčby

O délce léčby fenobarbitalem rozhoduje ošetřující lékař a řídí se všeobecně průběhem základního onemocnění. Ošetřující lékař musí proto pravidelně přehodnocovat, zda podávání fenobarbitalu je u pacienta ještě indikováno. Při delším podávání fenobarbitalu vzniká, jako u všech léčivých přípravků obsahujících barbituráty, nebezpečí rozvoje závislosti.

Vysazení fenobarbitalu může vést k příznakům z vysazení (viz bod 4.4). Proto se doporučuje vysazovat fenobarbital postupným snižováním dávky.

Způsob podání

Injekční roztok Luminal se injikuje podle potřeby 2x–3x denně i.m. nebo pomalu i.v.

Injekční roztok přípravku Luminal je určen k použití především pro závažnější chorobné stavy anebo v případech, kdy nelze fenobarbital podávat perorálně.

Je třeba se vyhnout podkožnímu nebo paravenóznímu podání injekce, protože může dojít ke vzniku nekrózy. Nesprávné intraarteriální podání injekce může vyvolat vazospasmus, ostrou bolest a gangrénu. Během i.v. podávání fenobarbitalu je nutné sledovat EKG, krevní tlak, respirační funkce a sérovou hladinu fenobarbitalu. Rovněž musí existovat možnost resuscitace.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku, na jiné barbituráty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Akutní otrava alkoholem, hypnotiky a analgetiky
- Intoxikace excitačními látkami a centrálně tlumivými psychofarmaky
- Akutní jaterní porfyrie
- Těžká jaterní dysfunkce
- Těžká respirační deprese

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Injekční roztok Luminal lze v následujících případech používat jen se zvýšenou opatrností, pod přísným lékařským dohledem:

- těžká porucha funkce ledvin
- těžké poškození myokardu
- respirační onemocnění, zejména v souvislosti s dušností a obstrukcí
- zneužívání drog, alkoholismus a jiné závislosti vyskytující se v anamnéze pacienta
- afektivní poruchy v rodinné anamnéze
- akutní bolest, protože se může vyvolat paradoxní excitace nebo se mohou zamaskovat důležité příznaky
- pacienti s poruchami vědomí

Fenobarbital má primární potenciál pro vznik **závislosti**. Riziko vzniku závislosti existuje již po několika týdnech každodenního používání. To se týká nejen zneužívání zvláště vysokých dávek, ale též používání v rámci obvyklého dávkování.

Po vysazení fenobarbitalu se mohou epileptické záchvaty vrátit s větší závažností, a dokonce se může objevit status epilepticus. Další abstinенční příznaky po vysazení fenobarbitalu zahrnují úzkost, bolest hlavy, svalové záškuby, třes, slabost, závratě, narušení zrakového vnímání, nauzeu, zvracení, nespavost, tachykardii, ortostatickou hypotenzi, halucinace a delirium. Proto se doporučuje vysazovat fenobarbital postupným snižováním dávky.

Během dlouhodobé léčby fenobarbitalem se vyžaduje **pravidelné sledování** sérových koncentrací fenobarbitalu společně s krevním obrazem, koncentracemi fosfatázy, funkcí jater a ledvin.

Kontrola sérových koncentrací fenobarbitalu se rovněž vyžaduje v počáteční fázi terapie (aby se stanovila individuální rychlost absorpce a eliminace), před a po změně přípravku a dále v případě nedostatečné účinnosti.

Kontroly sérových koncentrací jsou rovněž zapotřebí v případě nežádoucích účinků a podezření na intoxikaci, dále při léčbě epilepsie během těhotenství a šestinedělí.

Z důvodu možného působení na **kostní metabolismus** jsou indikovány pravidelné kontroly minerálů.

Podávání fenobarbitalu může paradoxně vyvolat **epileptické záchvaty** (např. absence).

Během léčby je zapotřebí vyvarovat se konzumace **alkoholu**.

Kvůli zvýšené citlivosti na fenobarbital se doporučuje postupovat u **starších pacientů** s opatrností.

Z důvodu možné **fotosenzibilizace** je třeba vyhnout se slunečnímu záření.

Při použití injekčního roztoku přípravku Luminal je nutno vzít v úvahu **tlumivý účinek** fenobarbitalu na **respirační funkce**.

Byly hlášeny život ohrožující **kožní reakce** Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) po použití fenobarbitalu.

Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v průběhu prvních týdnů léčby.

Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba fenobarbitalem má být přerušena.

Nejlepší výsledky při zvládnání SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušení léčby je spojeno s lepší prognózou. Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po použití fenobarbitalu, nesmí být u pacienta fenobarbital nikdy znovu nasazen.

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny **případy sebevražedných představ a chování**. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u fenobarbitalu.

Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování mají vyhledat lékařskou pomoc.

Existuje riziko **alergické zkřížené reakce** s dalšími antiepileptiky. Pacienti, u nichž se projevila hypersenzitivní reakce na jiná antiepileptika, jsou rovněž ve větší míře ohroženi hypersenzitivitou na fenobarbital. Fenobarbital se musí vždy neprodleně vysadit, pokud se objeví známky hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8).

Ženy ve fertilním věku

Fenobarbital může při podávání těhotné ženě způsobit **poškození plodu** (viz bod 4.6). Prenatální expozice fenobarbitalu může zvýšit riziko vrozených malformací. Velikost rizika pro plod není známa, pokud je používání fenobarbitalu krátkodobé (akutní stavy). Dlouhodobá prenatální expozice fenobarbitalu může zvýšit riziko vrozených malformací přibližně 2- až 3násobně (viz bod 4.6).

Fenobarbital může být používán u žen ve fertilním věku pouze v případech, kdy je to klinicky nutné, a pokud je to možné, žena musí být informována o možném riziku pro plod spojeném s používáním fenobarbitalu v průběhu těhotenství. V akutních situacích má být riziko poškození plodu posouzeno s ohledem na riziko nekontrolovaných epileptických záchvatů pro plod i pro těhotnou ženu.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby fenobarbitalem a/nebo dva měsíce po podání léčby, pokud jim byl podán fenobarbital v akutních situacích, používat vysoce účinnou antikoncepci. V důsledku

indukce enzymů může mít fenobarbital za následek selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6). Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby v průběhu léčby fenobarbitalem používaly jiné metody antikoncepce, např. dvě doplňkové formy antikoncepce, jako jsou bariérová metoda, perorální antikoncepce obsahující vyšší dávky estrogenu nebo nitroděložní tělísko bez obsahu hormonů (viz bod 4.5).

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml injekčního roztoku (1 ampuli), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Při použití maximální jednotlivé dávky (2 ampule) však obsahuje 38 mg sodíku, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 80 mg alkoholu (ethanolu) v 1 ml injekčního roztoku (1 ampuli), což odpovídá 80 mg/1 ml (7,7 % w/v). Množství alkoholu v 1 ml injekčního roztoku tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 2 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Tento léčivý přípravek obsahuje 700 mg propylenglykolu v 1 ml injekčního roztoku (1 ampuli). Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let.

I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, může se dostat do plodu a byl nalezen v mateřském mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje klinické sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podání s jinými centrálně působícími přípravky (jako psychofarmaka, anestetika, analgetika, hypnotika a antihistaminika) nebo s alkoholem může vést k aditivním tlumivým účinkům na centrální nervový systém (CNS).

Barbituráty jsou induktory některých jaterních enzymů odpovědných za odbourávání některých léčiv v játrech. Dosud bylo hlášeno, že fenobarbital indukuje subtypy cytochromu P450: CYP1A2, 2B, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4. Účinky následujících léčiv mohou tak být sníženy:

- karbamazepin, oxkarbazepin, lamotrigin, valproát, ethosuximid, felbamát, topiramát, zonisamid, tiagabin, fenytoin
- klonazepam
- bupropion, mianserin, tricyklická antidepresiva
- klozapin, haloperidol, aripiprazol
- paracetamol (viz také níže)
- methadon
- glukokortikoidy
- perorální kontraceptiva
- hormony štítné žlázy
- vitamin D (požadavek na vitamin D může být zvýšený)
- doxycyklin, chloramfenikol, metronidazol, rifampicin
- griseofulvin, azoly jako itraconazol, ketokonazol a flukonazol
- inhibitory proteáz (např. darunavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir)
- metoprolol, propranolol
- blokátory kalciových kanálů (např. felodipin, verapamil, nimodipin, nifedipin, diltiazem)
- disopyramid, chinidin
- digoxin (hladina v séru může být snížena na polovinu)
- lidokain

- perorální antikoagulancia (např. warfarin)
- cyklosporin, takrolimus
- cimetidin
- teniposid, etoposid, irinotekan
- theofylin, montelukast

Oxkarbazepin a felbamát mohou zvyšovat sérovou koncentraci fenobarbitalu. Může být nutné snížení dávky fenobarbitalu.

Kyselina valproová zesiluje účinky a do určité míry i nežádoucí účinky barbiturátů (prostřednictvím zvýšení sérové koncentrace fenobarbitalu), a proto společné podávání může zvýšit únavnost zvláště u dětí. Při souběžném používání může být snížení dávky fenobarbitalu nezbytné.

U pacientů současně léčených valproátem a fenobarbitalem mají být sledovány známky hyperamonemie. V polovině hlášených případů byla hyperamonemie asymptomatická a nemusí nutně vést ke klinické encefalopatii..

Fenytoin může zvyšovat sérovou koncentraci fenobarbitalu. Sérová koncentrace fenytoinu se může zvýšit nebo snížit (viz také výše).

Stiripentol inhibuje izoenzymy CYP2C19 a CYP3A4 cytochromu P450, a proto může souběžné podávání vést k farmakokinetické interakci s fenobarbitalem (inhibice jaterního metabolismu). Následkem jsou zvýšené sérové koncentrace fenobarbitalu s potenciálním rizikem předávkování. Fenobarbital se nemá se stiripentolem souběžně používat. Pokud bude současné podávání nevyhnutelné, doporučuje se klinické sledování sérových koncentrací fenobarbitalu s případnými úpravami dávky.

Antidepresiva (včetně IMAO, SSRI a tricyklických přípravků) mohou antagonizovat antiepileptickou aktivitu fenobarbitalu snížením záchvatového prahu.

Souběžné používání chlorpromazinu s fenobarbitalem může snížit hladinu kteréhokoliv z uvedených léků v krvi.

Účinky barbiturátů se mohou snížit současným podáváním memantinu.

Potravinové doplňky obsahující kyselinu listovou mohou způsobovat snížené hladiny fenobarbitalu v séru.

O barbiturátech je známo, že zvyšují toxicitu methotrexátu.

Barbituráty mohou zvyšovat hepatotoxicitu a snížit účinnost paracetamolu (viz také výše).

Souběžné použití fenobarbitalu s léčivými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje, protože sérové koncentrace a tím i terapeutické účinky fenobarbitalu by se mohly snížit.

Vzhledem k obsahu alkoholu jako rozpouštědla v injekčním roztoku přípravku Luminal je nutno dbát na interakce s přípravky, které se nesnášejí s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby fenobarbitalem a/nebo dva měsíce po podání léčby, pokud jim byl podán fenobarbital v akutních situacích, používat vysoce účinnou antikoncepci. V důsledku indukce enzymů může mít fenobarbital za následek selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6). Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby během léčby

fenobarbitalem používaly jiné metody antikoncepce, např. dvě doplňkové formy antikoncepce, jako jsou bariérová metoda, perorální antikoncepce obsahující vyšší dávky estrogenu nebo nitroděložní tělísko bez obsahu hormonů (viz bod 4.5).

Během léčby fenobarbitalem se může objevit nedostatek kyseliny listové, který může způsobit malformace, zejména poškození neurální trubice. Před otěhotněním a v průběhu těhotenství je proto nutné doplňovat kyselinu listovou (viz také bod 4.5).

Léčba více přípravky může souviset s vyšším rizikem vrozených malformací, proto je třeba vyhnout se kombinaci s jinými antikonvulzivy či jinými přípravky u žen ve fertilním věku, je-li to možné.

Těhotenství

Fenobarbital prochází u člověka placentou. Studie na zvířatech (údaje z literatury) prokázaly reprodukční toxicitu u hlodavců (viz bod 5.3).

Prenatální expozice fenobarbitalu může zvýšit riziko vrozených malformací. Monoterapie fenobarbitalem je spojena se zvýšeným rizikem závažných vrozených malformací, včetně rozštěpu rtu a patra a kardiovaskulárních malformací. Byly také hlášeny další malformace zahrnující různé tělesné systémy, včetně případů hypospadie, dysmorfických rysů tváře, účinků na neurální trubici, kraniofaciální dysmorfie (mikrocefalie) a abnormalit prstů. Velikost rizika pro plod není známa, pokud je používání fenobarbitalu krátkodobé (akutní stavy). Dlouhodobá prenatální expozice fenobarbitalu může zvýšit riziko vrozených malformací přibližně 2- až 3násobně (viz bod 4.6).

Údaje ze studie registru naznačují zvýšení rizika narození menších novorozenců, než by odpovídalo gestačnímu věku, nebo novorozenců se sníženou tělesnou délkou ve srovnání s monoterapií lamotriginem.

U dětí vystavených fenobarbitalu v průběhu těhotenství byly hlášeny poruchy vývoje nervového systému (opoždění vývoje v důsledku poruchy vývoje mozku). Studie hodnotící riziko poruchy vývoje nervového systému zůstávají rozporuplné.

Fenobarbital může být používán v průběhu těhotenství pouze tehdy, kdy je to klinicky nutné, a pokud je to možné, žena musí být upozorněna na riziko možného poškození plodu.

Účinky na novorozence

K zabránění poruch krvácivosti, způsobených nedostatkem vitamínu K, je na místě profylaktické perorální podávání vitamínu K1 v posledním měsíci těhotenství a rovněž je vhodné podání vitamínu K1 novorozenci bezprostředně po porodu. Navíc je zapotřebí sledovat novorozence, zda nejeví známky krvácení.

Při použití fenobarbitalu ve třetím trimestru těhotenství se mohou u novorozence objevit abstinenční příznaky, včetně sedace, hypotonie a poruchy sání. Tyto příznaky se objevují zejména, pokud novorozenci nejsou kojeni. Tito kojenci proto musí být pod pediatrickým dohledem.

Kojení

Fenobarbital přechází do mateřského mléka. Ženy užívající vysoké dávky fenobarbitalu by neměly kojit. U žen užívajících nízké dávky fenobarbitalu je nutné zvážit riziko abstinenčních příznaků u nekojených kojenců v porovnání s rizikem farmakologických účinků (sedace se snížením sacího reflexu a následné ztráty tělesné hmotnosti). Sérová koncentrace volného fenobarbitalu může být u kojeného dítěte vyšší než u matky, protože množství fenobarbitalu přijímaného v děloze a při kojení se hromadí, a také z důvodu jeho pomalejší eliminace u novorozenců. Kožené děti proto musí být pečlivě sledovány s ohledem na možné nežádoucí účinky (sedaci). Je-li to nutné, mělo by kojení být zahájeno po skončení časného neonatálního období. U kojených dětí je nutné pravidelně sledovat mimo klinický stav také sérovou koncentraci fenobarbitalu. Odstavení kojence je třeba provádět pomalu v průběhu několika týdnů. V případě náhlého odstavení musí kojence monitorovat lékař.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fenobarbital může i při správném dávkování natolik změnit reakční schopnosti, že tím může být ovlivněna schopnost aktivní účasti v dopravě a při obsluze strojů. To platí ve zvýšené míře při současném požití alkoholu.

Je proto vhodné, aby osoby, které používají fenobarbital, alespoň v prvních dnech léčby neřídily motorová vozidla, neobsluhovaly stroje a nevykonávaly činnost vyžadující zvýšenou pozornost.

Rozhodnutí v jednotlivých případech přísluší ošetřujícímu lékaři s přihlédnutím k individuálním reakcím pacienta a k aktuální dávce přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů dle terminologie MedDRA a podle frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Poškození kostní dřeně, megaloblastová anémie po dlouhodobém používání.

Není známo: Leukocytóza, lymfocytóza, leukopenie, agranulocytóza nebo trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Méně časté: Hypersenzitivní reakce (horečka, poruchy funkce jater, hepatitida, lymfadenóza, leukocytóza, lymfocytóza, fotosenzibilizace, kožní vyrážky, též závažné kožní reakce jako např. exfoliativní dermatitida, multiformní erytém, viz také níže v bodě „Poruchy kůže a podkožní tkáně“).

Není známo: Zkřížené alergické reakce s jinými antiepileptiky (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

Velmi vzácné: Snížená hladina hormonů štítné žlázy (zejména při kombinované léčbě s dalšími antikonvulzivy).

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: Zmatenost.

Časté: Paradoxní stavy excitace u dětí a starších osob, úzkost, podrážděnost, nervozita.

Méně časté: Depresivní poruchy.

Není známo: Abnormální chování u dětí, zejména hyperaktivita. Abstinenční syndrom po náhlém vysazení po dlouhodobé léčbě.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Sedace, únava, spavost, slabost, poruchy rovnováhy, zpomalení reakcí, závratě, bolest hlavy, ataxie, kognitivní poruchy.

Není známo: Po večerním podání může být následující ráno narušena reakční schopnost z důvodu snížené koncentrace a únavy.
Podávání fenobarbitalu může paradoxně vyvolat epileptické záchvaty (např. absence).

Cévní poruchy

Méně časté: Oběhové poruchy s hypotenzí vedoucí až k šoku.

Vzácné: Tromboflebitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: Respirační deprese.

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Nauzea, zvracení, zácpa, epigastrický diskomfort.

Není známo: Hyperplazie dásně.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Porucha funkce jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.4).

Velmi vzácné: Pemphigus vulgaris.

Není známo: Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné: Osteopenie, rachitida.

Velmi vzácné: Dupuytrenova kontraktura (často s hypertrofií prstových kloubů a pojivové tkáně), periarthritis humeroscapularis (zmrzlé rameno).

Není známo: Artralgie, fibromatóza

U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Luminal byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin (viz také bod 4.4). Mechanismus, kterým přípravek Luminal ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Porucha funkce ledvin.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: Sexuální dysfunkce (snížení libida, impotence).

Vyšetření

Není známo: Pokles hladiny kyseliny listové.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování:

Závrať, stupor, kardiovaskulární deprese s hypotonií, selhání ledvin, hypotermie, puchýře, nystagmus v krajních polohách a při přímém pohledu, snížená pozornost, oslabení šlachových reflexů, minimální ataxie, ataxie s pohotovostí k pádům, somnolence, spánek, semikóma, kóma, deprese dýchání, šok s dilatací pupil. Předávkování fenobarbitalem může mít fatální následky.

Léčba předávkování:

Při intoxikaci barbituráty je nutno zajistit následující opatření: zabezpečení dýchání a oběhu, eliminaci látky z těla všeobecně pozdržet až do příjezdu do nemocnice. Poté v nejméně 1hodinových intervalech sledovat puls, krevní tlak, dýchání a rektální teplotu. Další postup podle tabulky:

Léčebný postup při otravě barbituráty:

Stupeň	lehká otrava s komunikací	lehká soporosní otrava	motoricky reaktivní středně těžká otrava	areaktivní těžká otrava	areaktivní životohrožující otrava
Terapie	za dohledu (!) nechat vyspat		polohování po 2 hodinách, inhalace kyslíku	při nedostatečném dechovém objemu (měřit!) asistované řízené dýchání	
	poloha na břiše nebo stabilizovaná k udržení volných dýchacích cest - event. intubace podle potřeby			tracheobronchiální toaleta, intubace, event. později tracheotomie	
	při hypotenzi norepinefrin nebo dopamin v malých dávkách			plasmaexpander, příp.+ dopamin	
	při zástavě moči katétr		permanentní močový katétr		
	později event. cílené doléčení antibiotiky (profylaktické podávání nemá význam)				antibiotika
	tekutá strava p.o.		metabolická bilance při dlouhodobé i.v. infuzi, forsírovaná diuréza		při exkretorické renální insuficienci hemo- nebo peritoneální dialýza
	psychiatrická léčba		cave analeptika!	při velmi vysoké sérové hladině nebo při „rovném“ EEG - hemoperfuze	
Kontroly	průběžné kontroly reflexů, pulsu, krevního tlaku, žilního tlaku, dechové frekvence a hloubky dýchání, tělesné teploty, objemu moči. Denně sledovat hemoglobin nebo hematokrit, močovinu, chloridy, Na, K, ALT, AST, event. další parametry. opakovaně krevní plyny				

Další (přidavné) možnosti: Alkalizovaná forsírovaná diuréza, hemodialýza, hemoperfuze.
Cave epinefrin (adrenalin)!!

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, barbituráty a deriváty
ATC kód: N03AA02

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku barbiturátů není zcela znám. Předpokládá se, že posilují inhibici synaptického přenosu zprostředkovanou GABA vazbou na komplex receptor GABA a chloridového kanálu. Kromě toho presynapticky potlačují uvolnění excitačního mediátoru a zpomalují – zvláště při vyšších koncentracích – aktivitu neuronů. Svazky impulzů jsou inhibovány silněji než impulzy jednotlivé, což je důležité pro antikonvulzivní vlastnosti. Hovoří se o tom, že barbituráty postsynapticky inhibují kanály glutamátového receptoru. Potlačení aktivity CNS závisí na dávce. Se zvyšující se dávkou přechází supresivní účinek do hypnotického a narkotického účinku. Navíc má fenobarbital značný antikonvulzivní účinek.

Antikonvulzivní účinky

Dávky, které u myši zabrání výskytu elektricky nebo chemicky vyvolaných konvulzí, se u fenobarbitalu pohybují v dolní polovině dávek působící sedativním účinkem.

Zabránění tonické křečové fáze

	Elektrošok (20 mA, 50 Hz, 1 sec.) DE ₅₀ mg/kg p.o.	Pentetrazolový šok (50 mg/kg i.v.) DE ₅₀ mg/kg p.o.
fenobarbital	13,7 (12,1-15,5)	11,8 (9,5-15,3)

Trankvilizující účinek

Trankvilizující účinek lze u zvířat experimentálně sledovat potlačením nepřátelského chování u kočky a myši. DE₅₀ pro fenobarbital činí u myši 38,0 mg/kg, podané p.o., kdežto u koček 25,6 mg/kg p.o. Také tyto dávky se pohybují ještě v dolní polovině všeobecně sedativně působící dávky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérová koncentrace

S antikonvulzivním účinkem: 10-40 µg/ml, toxická hladina ≥ 50 µg/ml.

Absorpce

T_{max} u dospělých činí při i.m. podání 2-8 hodin, po i.v. podání (v mozku) 20-60 minut.

Distribuce

Distribuční objem je u dospělých 0,66-0,88 l/kg, u dětí 0,56 až 0,97 l/kg.

Fenobarbital dobře prostupuje hematoencefalickou bariérou, rovněž tak prostupuje placentou a přechází do mateřského mléka. Jeho koncentrace v mateřském mléce dosahuje cca 10 % až 45 % sérové koncentrace u matky.

Vazba na plazmatické bílkoviny je 40-60 %. U novorozenců je nižší.

Biotransformace

Fenobarbital se částečně metabolizuje v játrech jak hydroxylací zprostředkovanou cytochromem P450 (primárně CYP2C9, CYP2C19 a CYP2E1 v menší míře), tak glukuronidací.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých je 75 až 120 hodin. Ustáleného stavu je dosaženo během 2-3 týdnů.

Metabolické produkty fenobarbitalu se vylučují převážně močí. Od 10 do 40 % podané dávky se vylučuje v nezměněné podobě ledvinami. Fenobarbital je odstranitelný hemodialýzou a hemoperfuzí, snížení plazmatické koncentrace na polovinu výchozí hodnoty se při dialýze dosáhne za cca 2 hodiny. Rychlost eliminace fenobarbitalu závisí na věku. Je vyšší u dětí a dospívajících, eliminace u novorozenců je jasně pomalejší. Proto se má při stanovení dávky vzít v úvahu i věk pacienta.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické vlastnosti

Vyšetřované druhy vykazovaly při krátkodobé a dlouhodobé perorální léčbě fenobarbitalem hepatotoxicitu a neurotoxicitu.

Z dostupných údajů se usuzuje, že fenobarbital nemá při klinickém použití žádný genotoxický potenciál. U potkanů a myši se po léčbě fenobarbitalem v rámci dlouhodobých studií zkoumajících potenciál vyvinuly hepatální neoplazie s maligními jaterními tumory. Krátkodobé studie u potkanů a dlouhodobé studie u myši zjistily nádorotvorné vlastnosti fenobarbitalu. Diskutuje se o tom, že příčinou je indukce jaterního enzymatického systému.

Publikované studie uvádějí teratogenní účinky (morfologické defekty) u hlodavců vystavených fenobarbitalem. Rozštěp patra je hlášen konzistentně ve všech předklinických studiích, v jednotlivých studiích nebo u jednotlivých druhů jsou však hlášeny i další malformace (např. umbilikální hernie, spina bifida, exencefalie, exomfalos s fúzí žeber).

I když údaje z publikovaných studií nejsou konzistentní, byl fenobarbital podáváný potkanům/myším v průběhu gestace nebo v časném postnatálním období spojen navíc s nepříznivými účinky na vývoj nervového systému, včetně alterace pohybové aktivity, kognitivních funkcí a vzorců učení.

Údaje k akutní toxicitě:

zvířecí druh	způsob aplikace	LD ₅₀ (mg/kg)
myš	p.o.	325
	i.p.	235
potkan	p.o.	660
	i.p.	190
králík	i.v.	185
kočka	p.o.	175

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

ethanol 96% (V/V)
propylenglykol
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Odlamovací ampule z bezbarvého skla, plastová vložka, krabička.
Velikost balení: 5 x 1 ml injekčního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

DESITIN Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

21/868/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. září 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 22. srpna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 10. 2023