

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fenemal 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder fenobarbital 50 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt: laktose (20 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Hvite tabletter med delestrek på en side og merket "N5" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epilepsi, ved grand mal særlig oppvåkings- og innsovningsanfall, fokalmotoriske og fokalsensoriske anfall.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tilpasses individuelt. Dosen økes gradvis til anfallskontroll nås.

Veiledende vedlikeholdsdoser:

1-3 mg/kg kroppsvekt/døgn. Kan vanligvis tas som en enkeltdose.

Med vanlig dosering tar det 2-3 uker før stabile serumkonsentrasjoner oppnås og effekten kan vurderes. Når serumkonsentrasjonen skal bestemmes, er det nødvendig med opplysninger om all medikasjon, nøyaktig dosering og pasientens vekt.

Tilfredsstillende effekt oppnås i konsentrasjonsområdet 45-130 mikromol (10-30 mikrogram/ml), men hensyn må tas til pasientens totale kliniske situasjon (anfallskontroll og bivirkninger).

Ved epilepsi må effekten vurderes kontinuerlig når dosen økes. Serumkonsentrasjonen bør følges nøye inntil terapeutisk nivå er nådd, og videre med kontroll hver 3. måned. Dersom den kliniske tilstand er tilfredsstillende, kan kontroll av serumnivået senere begrenses til 1 gang årlig. Brå seponering kan gi alvorlige reaksjoner hos epileptikere og må unngås unntatt ved sikre tegn på intoksikasjon eller ved alvorlige allergiske reaksjoner.

Pediatrisk populasjon

Inntil 5 mg/kg kroppsvekt/døgn, ev. høyere dose avhengig av serumkonsentrasjonen. Døgndosen fordeles på 2 enkeltdoser.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre barbiturater, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Porfyri

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon, redusert respirasjonskapasitet og ved behandling av eldre.

Vedvarende bruk kan gi toleranseutvikling og fare for kumulasjon og kronisk forgiftning. Bør ikke gis til alkohol- eller narkotikamisbrukere eller pasienter som er disponert for misbruk.

Ved oppstart og seponering av tilleggsmedikasjon som kan gi interaksjoner, bør pasienten overvåkes nøye, kontroll av serumkonsentrasjonen tilrådes ved epilepsi og feberkramper.

Selvmedstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte studier med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med fenobarbital. Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

For å unngå tannskade på grunn av munntørrehet bør tennene børstes med fluortannkrem 2 ganger daglig.

Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) bør ikke brukes sammen med fenobarbital på grunn av risiko for redusert plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av fenobarbital (se pkt. 4.5).

Alvorlige hudreaksjoner

Livstruende hudreaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert ved bruk av fenobarbital.

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer og nøye overvåkes for hudreaksjoner. Risikoen for Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er størst i løpet av de første ukene etter behandlingsstart.

Ved symptomer eller tegn på Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (f.eks. progressive hudutslett ofte med blemmer eller lesjoner i slimhinnene) bør behandlingen med fenobarbital seponeres.

Tidlig diagnose og øyeblikkelig seponering av legemidlet som er mistenkt å forårsake Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse gis best behandlingsresultat og prognose.

Hos pasienter som har utviklet Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse ved bruk av fenobarbital, må behandling med fenobarbital ikke startes opp igjen på noe tidspunkt.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fenobarbital kan påvirke eliminasjon/effekt av samtidige legemidler ved enzyminduksjon (fenobarbital er en potent CYP 3A4-induser) og kan nedsette effekten av f.eks. perorale antikoagulantia og antikonsepsjonsmidler. CNS-depresjon kan forsterkes hvis fenobarbital kombineres med f.eks. alkohol, analgetika, sedativa/hypnotika.

Legemidler som påvirker fenobarbital:

Fenobarbital	Mulige kliniske følger
--------------	------------------------

kombinert med	
Alkohol	Fare for tung sedasjon og alvorlig CNS-depresjon og respirasjonsdepresjon selv ved lavt inntak av alkohol
Antiepileptika	Felbamat, valproinsyre, fenytoin og karbamazepin – økt konsentrasjon av fenobarbital
Vitaminer	Pyridoksin – nedsatt effekt av fenobarbital Folsyre – fenobarbital kan redusere serumnivået av folsyre. Mangel på folsyre kan på sin side redusere metabolismen av fenobarbital. Ved samtidig behandling med folsyre kan dosebehovet av fenobarbital øke. Serumkonsentrasjon av fenobarbital bør monitoreres.
Antineoplastiske midler	Dabrafenib - nedsatt konsentrasjon av fenobarbital
Sentralt virkende sympatomimetika	Metylfenidat - økt effekt av fenobarbital
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nedsatt effekt av fenobarbital ved samtidig bruk av urtepreparater som inneholder johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>). Dette skyldes at johannesurt induserer enzymer som metaboliserer legemidler. Urtepreparater som inneholder johannesurt bør derfor ikke kombineres med fenobarbital. Enzyminduksjonen kan vare i minst 2 uker etter at behandlingen med johannesurt er avsluttet. Hvis en pasient allerede bruker johannesurt bør konsentrasjonen av fenobarbital måles og behandlingen med johannesurt avsluttes. Fenobarbitalnivået kan øke når johannesurtbehandling avsluttes. Justering av fenobarbitaldosen kan være påkrevet
Midler ved opiatavhengighet	Metadon - økt effekt av fenobarbital
Midler som motvirker toksisitet av antineoplastiske midler	Kalsiumfolinat og kalsium levofolinat - redusert konsentrasjon av fenobarbital

Legemidler som fenobarbital påvirker:

Fenobarbital kombinert med	Mulige kliniske følger
Antiinfektiver	Nedsatt konsentrasjon av noen antibiotika (doksisyklin, kloramfenikol og metronidazol), antimykotika (itraconazol, vorikonazol og posakonazol) og antivirale legemidler (sakinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, telaprevir, boceprevir, simeprevir, etravirin, rilpivirin, maraviroc, dolutegravir, daklatasvir, sofosbuvir, ritonavir, kobicistat, elvitegravir).
Vitaminer	Nedsatt effekt av vitamin D
Antitrombotiske midler	Redusert effekt av warfarin, rivaroksaban og apiksaban
Legemidler for hjerte-og karsykdommer	Nedsatt konsentrasjon av digitalisglykosider, selektive kalsiumkanalblokkere og kinidin
Diuretika	Nedsatt konsentrasjon av eplerenon og tolvaptan
Hormonpreparater	Nedsatt konsentrasjon av progestogener, østrogener, steroider, ulipristal, dienogest og tyreodeapreparater
Antineoplastiske midler	Redusert konsentrasjon av paklitaksel, kabazitaxel, etoposid, bortezomib, idelalisib og flere tyrosinkinase hemmere (imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, temsirolimus, pazopanib, vandetanib, bosutinib, vemurafenib, krizotinib, aksitinib, ruksolitinib, regorafenib og dabrafenib).
Immunosuppressiver	Nedsatt konsentrasjon av apremilast, ciklosporin og takrolimus
Sedativa, analgetika	Opioider - vanligvis vil samtidig administrasjon av fenobarbital med opioider

Fenobarbital kombinert med	Mulige kliniske følger
og anestetika	øke risiko for sedasjon og CNS-depresjon. Paracetamol - nedsatt konsentrasjon av paracetamol og økt konsentrasjon av den levertoksiske metabolitten NAPQI
Legemidler mot narkolepsi	Natriumoksybat - økt sedasjon/CNS-depresjon. Unngå samtidig bruk.
Antiepileptika	Nedsatt konsentrasjon, eller svært sjeldent økt konsentrasjon, av fenytoin/karbamazepin Nedsatt konsentrasjon av lamotrigin, stiripentol, topiramat, valproinsyre og zonisamid
Preparater med virkning på respirasjonssystemet	Nedsatt konsentrasjon av ivakaftor, roflumilast og teofyllin
Antipsykotika	Nedsatt konsentrasjon av aripiprazol, haloperidol, lurasidon og risperidon
Antidepressiva	Nedsatt konsentrasjon av mianserin og trisykliske antidepressiva
Midler ved opiatavhengighet	Nedsatt konsentrasjon av metadon

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Fenobarbital er vist å forårsake misdannelser (kraniofaciale-, distale ekstremitets- og hjertemisdannelser) og mentale- og motoriske utviklingsforstyrrelser; det såkalte føtale hydantoin syndromet.

Ved bruk av antiepileptika generelt er det vist en overhyppighet av misdannelser hos barn på 2-3 ganger sammenlignet med ikke-epileptikere. Et bredt spekter av misdannelser er rapportert, hvorav de hyppigst forekommende er defekter i sentralnervesystemet (anencefali, hydrocefali, mikrocefali, spina bifida), hjerte- og skjelettmisdannelser, hypospadi og leppe/ganespalte. Varig mental hemming og/eller forsinket mental og motorisk utvikling hos barnet kan oppstå.

Hvis forebyggelse av anfall svekkes eller opphører, kan dette føre til betydelig risiko for både mor og det ufødte barnet og denne risikoen kan være alvorligere enn risikoen for misdannelser. Generelt gjelder det at risiko for fosterskader er minst når monoterapi benyttes, når lavest mulig dose velges og når folattilskudd gis før og under graviditeten. Økt blødningsrisiko hos den nyfødte tilsier av vitamin K₁ bør gis profylaktisk til moren siste måned før fødsel. Hos nyfødte bør protrombinnivået bestemmes og behandling med vitamin K₁ vurderes.

Enkelte tilfeller av neonatal sedasjon og abstinenssymptomer (kan oppstå inntil 10-14 dager etter fødsel) hos barnet er rapportert ved bruk av fenobarbital sent i svangerskapet. Fenobarbital skal brukes hvis fordelene oppveier risikoen.

Amming

Beregnet dose barnet får i seg er gjennomsnittlig 43,2 - 93,6 % og maksimalt 297 % av morens vektjusterte daglige dose. Fenobarbital akkumuleres i barnet. Det er sannsynlig at barn som ammes påvirkes. Legemidlet skal derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av sedativ effekt av fenobarbital kan reaksjonsevnen påvirkes. Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er klassifisert etter organklassesystem. Innenfor hver organklasse er frekvensen definert som følger:

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent frekvens (kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Makrocytose		Megaloblastisk anemi (folsyrereduksjon)		
Forstyrrelser i immunsystem et			Antikonvulsivt hypersensitivit etssyndrom*		
Endokrine sykdommer		Osteomalasi**		Porfyri	
Psykiatriske lidelser***	Nedsatt våkenhet, Konsentrasjon s-forstyrrelser				
Nevrologiske sykdommer** *	Hyperirritabilit et (barn), Forvirring (eldre), Nystagmus, Ataksi	Svimmelhet			Abstinens- symptomer
Gastro- intestinale sykdommer		Munntørrehet			
Hud- og underhuds- sykdommer	Utslett (evt. med feber)		Eksfoliativ dermatitt	Alvorlige hudreaksjoner: Stevens- Johnson- syndrom og Toksisk epidermal nekrose (se pkt. 4.4)	
Undersøkelse r					Hyperlipidemi

* Karakterisert ved eosinofili, pyreksi, utslett, lymfadenopati, hepatitt, nyresvikt og noen ganger disseminert intravaskulær koagulasjon, i tillegg til andre multiorganpatologier.

** Etter langtidsbehandling. Har innvirkning på D-vitaminmetabolismen (se pkt. 4.5). Det er også rapportert om osteopeni, osteoporose og frakturer etter langtidsbehandling.

*** Nevrologiske og psykiatriske bivirkninger er konsentrasjonsavhengige, risikoen øker med økende plasmakonsentrasjon. Nedsatt våkenhet forsvinner vanligvis etter noen ukers behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidler er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

Toleranseutvikling. Toksisiteten potenseres av alkohol og CNS-depressive legemidler (se pkt. 4.5).

Barn: Toksisk dose ca. 10 mg/kg. 180 mg til 3-åring ga moderat og 270 mg til 3-åring ga moderat til alvorlig forgiftning.

Voksne: Toksisk dose ca. 1 g. 2 g ga lett til moderat forgiftning. Potensiell letal dose 5–10 g.

Serumkonsentrasjoner: > 200 mol/liter forventes lett, > 400 mol/liter moderat og > 600 mol/liter alvorlig forgiftning.

Symptomer

Eksitasjon (tidlig i forløpet, særlig hos barn), deretter tiltagende CNS-depresjon til dypt koma med utslukkede reflekser og lang varighet. Ataksi og nystagmus. Respirasjonsdepresjon, hypotensjon og sirkulasjonssvikt. Hypotermi. Nedsatt GI-motilitet. Evt. bulløst eksantem og rabdomyolyse.

Behandling

Ventrikkelømming og gjentatt kulldosering hvis indisert. Symptomatisk behandling. Følg ev.

serumkonsentrasjonen. Alkalisk diurese dersom gjentatt kulldosering ikke kan gjennomføres.

Intubering og evt. respiratorbehandling på vid indikasjon. Vasopressor (noradrenalin) er da oftest nødvendig. Hemodialyse (CVVHD) kan unntaksvis være indisert ved alvorlig forgiftning og nedsatt nyrefunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika. Barbiturater og derivater, ATC-kode: N03A A02

Virkningsmekanisme

Fenobarbital hemmer spenningssensitive natriumkanaler og stabiliserer dermed membraner i nevronale celler.

Farmakodynamiske effekter

Krampedempende, svak sedativ effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Nesten fullstendig, men noe langsam absorpsjon. Maks serumkonsentrasjon etter ca. 4 timer.

Distribusjon

Proteinbinding 40-60 %. Fordeles til alle vev og kroppsvæsker. Terapeutisk serumkonsentrasjon: 45 – 130 mikromol/liter (10-30 mikrogram/ml).

Biotransformasjon

Omdannes i lever til inaktiv metabolitt parahydroksyfenylderivat som utskilles som glukuronid.

Omdannes også til N-glukuronid.

Eliminasjon

Halveringstid 2-6 døgn hos voksne, mye lengre halveringstid hos nyfødte, noe kortere hos barn (65-70 timer, svært varierende). Metaboliseres i lever, men utskilles også uomdannet i urinen (ca. 25 %). Urinutskillelsen øker ved alkalisering. Ved nyreinsuffisiens foreligger risiko for forlenget eliminasjonstid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier har vist økt forekomst av misdannelser, inkludert leppe/ganespalte, kardiovaskulære og urogenitale misdannelser, hos avkom av dyr behandlet med store doser fenobarbital i drektighetsperioden. Forstyrrelser i sentralnervesystemet og/eller atferdsendringer er også sett.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktose,
Maisstivelse,
Gelatin,
Mikrokrystallinsk cellulose,
Magnesiumstearat,
Vannfri kolloidal silika.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylen plastboks med 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr: 6349

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. juni 1978
Dato for siste fornyelse: 28. juni 2008

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2021