

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Fenobarbital: nove informacije o tveganju za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje pri otrocih izpostavljenih fenobarbitalu »in utero«

Spoštovani,

v dogovoru z Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas spodaj navedeni imetniki začasni dovoljenj za vnos/uvoz zdravil, ki vsebujejo fenobarbital, želimo seznaniti s pomembnimi varnostnimi informacijami in novimi ukrepi za zmanjševanje tveganj, ki so bili sprejeti v okviru pregleda podatkov glede varnosti teh zdravil, na ravni EU.

Povzetek

- **Uporaba fenobarbitala pri nosečnici lahko škoduje plodu. Prenatalna izpostavljenost fenobarbitalu lahko poveča tveganje za prirojene malformacije za približno 2- do 3-krat. Obseg tveganja za plod ni znan, če je uporaba fenobarbitala kratkotrajna (parenteralna oblika zdravila, ki se uporablja v izrednih situacijah).**
- **Peroralna oblika zdravila: fenobarbitala se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen če se, po tehtnem premisleku o drugih primernih možnostih zdravljenja, oceni, da morebitne koristi odtehtajo tveganja. Ženske v rodni dobi morajo biti v celoti seznanjene o morebitnem tveganju za plod, če jemljejo fenobarbital med nosečnostjo. Pred zdravljenjem s fenobarbitalom pri ženskah v rodni dobi je treba opraviti test nosečnosti, da se prepreči nenamerna uporaba zdravila med nosečnostjo. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in še 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila.**
- **Parenteralna oblika zdravila: fenobarbitala se ne sme uporabljati pri ženskah v rodni dobi, razen kadar za to obstaja klinična potreba. Kadar je to mogoče, je treba žensko obvestiti o morebitnem tveganju za plod, povezanim z uporabo fenobarbitala med nosečnostjo. V nujnih primerih je treba pretehtati med tveganjem za škodljive učinke zdravljenja s fenobarbitalom na plod in tveganjem nenadzorovanih epileptičnih napadov za plod in nosečnico. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s fenobarbitalom in/ali dva meseca po nujnem odmerku fenobarbitala uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije.**
- **Zaradi indukcije encimov lahko fenobarbital povzroči zmanjšanje terapevtskega učinka hormonskih kontraceptivov. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem s fenobarbitalom uporabljajo druge kontracepcijske metode, npr. dve dopolnilni obliki kontracepcije vključno s**

pregradno kontracepcijo, peroralno kontracepcijo, ki vsebuje večje odmerke estrogena ali nehormonsko intrauterino kontracepcijo.

- **Ženskam, ki načrtujejo nosečnost, je treba naročiti, da se predhodno posvetujejo s svojim zdravnikom, da se zagotovi ustrezno svetovanje in pogovor o ustreznih drugih možnostih zdravljenja pred zanositvijo in pred ukinitvijo kontracepcije.**
- **Ženskam v rodni dobi, ki se zdravijo s fenobarbitalom je treba naročiti, da se v primeru da zanosijo ali mislijo, da so noseče, takoj obrnejo na svojega zdravnika.**

Dodatne informacije o varnostnem vprašanju

Fenobarbital je dolgo delujoč barbiturat s sedativnim, hipnotičnim in antikonvulzivnim učinkom. Zdravilo Luminal 200 mg/ml raztopina za injiciranje se uporablja za zdravljenje epilepsije, status epilepticus, kot pomožno sredstvo pri zdravljenju akutnih konvulzivnih dogodkov povezanih s tetanusom in kot pomožno sredstvo pri anesteziji.

Zdravilo Phenobarbiton 15 mg in 100 mg tablete je namenjeno zdravljenju vseh oblik epilepsije, razen vrste imenovane *petit mal* (epilepsija z absencami).

S strani skupine za usklajevanje CMDh so bile, ob upoštevanju poročila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o nadaljnji oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUFU) za fenobarbital, izpostavljene pomembne varnostne informacije, v okviru katerih bodo spremenjene tudi informacije o zdravilih, kot je opisano v povzetku tega obvestila.

Večje prirojene malformacije

Podatki iz metaanaliz in prospektivne kohortne študije so pokazali povečano tveganje za večje prirojene malformacije, kot so razcepljena ustnica, razcepljeno nebo ter srčne malformacije. Tveganje je odvisno od odmerka, toda na podlagi dostopnih podatkov ni mogoče ugotoviti praga odmerka, pod katerim tveganja ni. Poleg tega so opazili, da so bili novorojenčki, ki so bili *in utero* izpostavljeni fenobarbitalu, majhni za gestacijsko starost (SGA) v primerjavi z novorojenčki, ki so bili izpostavljeni lamotriginu. Izven študij so poročali o drugih večjih ali manjših malformacijah, vendar vzročna povezanost ni bila dokazana.

Nevrorazvojne motnje

Dosedanje študije dajejo nasprotujoče si podatke o vplivu izpostavitve ploda fenobarbitalu. Nedavna študija (Unnikrishnan, et al 2020) je predstavila dokaze o škodljivih kognitivnih izidih pri otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni fenobarbitalu, v starosti od 9 do 13 let. Poudariti je treba, da ima tudi ta študija določene omejitve. Ob upoštevanju vseh razpoložljivih dokazov lahko vsaj sklepamo na povečano tveganje za nastanek nevrorazvojnih motenj pri otrocih, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni monoterapiji s fenobarbitalom v primerjavi z otroki, ki niso bili izpostavljeni antiepileptični terapiji.

Posebne populacije

Trenutno ni kontraindikacije za uporabo teh zdravil pri ženskah v rodni dobi, saj nekaterim pacientkam druga zdravila za epilepsijo ne ustrezajo. Fenobarbital igra pomembno vlogo pri zdravljenju na benzodiazepine rezistentnega statusa epilepticusa. Temeljito je treba pretehtati med tveganjem za škodljive učinke zdravljenja s fenobarbitalom na plod in tveganjem za nosečnico in plod pri nezdravljeni epilepsiji.

Rezultati PSUFU (PSUR follow up procedure) ne vplivajo na že poznani varnostni profil fenobarbitala in trenutno niso potrebni nadaljnji dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Primidon

Vsi zaključki s strani PRAC veljajo tudi za primidon, saj se primidon v veliki meri presnavlja v fenobarbital.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravili LUMINAL 200 mg/ml raztopina za injiciranje, PHENOBARBITON 15 mg tablete in PHENOBARBITON 100 mg tablete poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>).

Kontaktne podatke

Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete dodatne informacije, se obrnite na:

| Imetnik začasnega dovoljenja za vnos zdravila | Ime zdravila | e-pošta | Telefon |
|--|---|--|----------------|
| Lenis d.o.o. Litostrojska cesta 52 1000 Ljubljana | LUMINAL 200 mg/ml raztopina za injiciranje | farmakovigilanca@lenis.si | 01 235 07 06 |
| Kemofarmacija d.d. Cesta na Brdo 100 1000 Ljubljana | PHENOBARBITON 15 mg tablete PHENOBARBITON 100 mg tablete | farmakovigilanca@kemofarmacija.si | 01 470 98 23 |

S spoštovanjem,

Lenis d.o.o.
Monika Jurić, mag. farm., l.r.

Kemofarmacija d.d.
Mojca Tomažič, mag. farm., l.r.