

## Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Luminal Injektionslösung, 219 mg/ml

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle enthält 219 mg Phenobarbital-Natrium (entspr. 200 mg **Phenobarbital**) in 1 ml Injektionslösung

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine maximale Einzeldosis (2 Ampullen) enthält 166 mg Ethanol.

Jede 1 ml Ampulle enthält 700 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung, klare, farblose Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Epilepsie
- Status epilepticus

#### *Hinweis:*

Phenobarbital ist nicht wirksam bei Absencen sowie zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Therapeutische Serumkonzentrationen mit antikonvulsiver Wirkung liegen zwischen 10 und 40 µg/ml.

##### *Erwachsene*

Erwachsene erhalten zur Epilepsiebehandlung je nach Bedarf 1 bis 3 mg Phenobarbital/kg Körpergewicht/Tag. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität des Metabolismus kann eine Anpassung der Erhaltungsdosis im weiteren Verlauf der Behandlung erforderlich werden.

Erwachsene erhalten im Allgemeinen 1 ml Luminal Injektionslösung (1 Ampulle = 200 mg Phenobarbital) i. m. oder langsam i. v., evtl. 2-3 mal täglich.

Die maximale Einzeldosis beträgt für Erwachsene 400 mg Phenobarbital (2 Ampullen = 2 ml Luminal Injektionslösung), die Maximaldosis/Tag 800 mg Phenobarbital.

##### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern beträgt die Anfangsdosis insgesamt 3-4 mg/kg Körpergewicht/Tag. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität des Metabolismus kann eine Anpassung der Erhaltungsdosis im weiteren Verlauf der Behandlung erforderlich werden.

Neugeborene und Säuglinge bis zu 6 Wochen benötigen eine höhere Initialdosis von 10 (-20) mg/kg Körpergewicht i.v., die üblicherweise als langsame i.v.-Infusion gegeben wird. Erhaltungsdosen von 3-4 mg i.v. oder p.o./kg Körpergewicht/Tag sind zur Aufrechterhaltung der Serumkonzentrationen in Höhe von 15-40 µg/ml in dieser Altersgruppe ausreichend.

Bei Säuglingen von 6 Wochen bis zu 1 Jahr kann die Anfangsdosis von 3-4 mg/kg Körpergewicht/Tag aufgrund des höheren Grundumsatzes auf eine Erhaltungsdosis von bis zu 8 mg/kg Körpergewicht/Tag erhöht werden.

Größere Kinder erhalten im Allgemeinen 0,75 ml Luminal Injektionslösung, Kleinkinder 0,3 ml, Säuglinge 0,1-0,3 ml i. m. oder langsam i. v., evtl. 2-3 mal täglich.

#### *Besondere Patientengruppen*

Bei älteren Patienten ist häufig eine Reduktion der Phenobarbital-Dosis erforderlich. Bei Leberfunktionsstörungen sollte die Initialdosis reduziert werden.

Peritonealdialyse macht eine Dosisanpassung erforderlich. Die Clearance ist abhängig von den individuellen Eigenschaften des Patienten sowie von der Art des gewählten Dialyseverfahrens. Die Phenobarbital-Serumkonzentration sollte sorgfältig überwacht und die Dosis angepasst werden, um therapeutische Serumspiegel aufrechtzuerhalten.

Bei Nierenfunktionsstörungen ist in der Regel ab einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min eine Verringerung der Phenobarbital-Dosis und eine Verlängerung des Dosisintervalls erforderlich.

#### *Dauer der Anwendung*

Über die Dauer der Behandlung mit Phenobarbital entscheidet der behandelnde Arzt. Sie richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Dabei muss der Arzt von Zeit zu Zeit prüfen, ob die Indikation für Phenobarbital noch gegeben ist. Bei längerer Anwendung von Phenobarbital besteht wie bei allen Barbiturat-haltigen Präparaten die Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung.

Es ist zu berücksichtigen, dass Phenobarbital als symptomatisches Mittel dauernd zu geben ist und dass sich beim Absetzen die Anfälle mit vermehrter Heftigkeit wieder einstellen, wobei es sogar zu einem Status epilepticus kommen kann. Weitere Entzugssymptome umfassen Angstzustände, Muskelzuckungen, Tremor, Schwäche, Schwindel, Verzerrung der visuellen Wahrnehmung, Übelkeit, Erbrechen, Schlaflosigkeit, orthostatische Hypotonie, Halluzinationen und Delirium. Es wird empfohlen, die Therapie mit Phenobarbital nicht plötzlich, sondern durch langsame Reduzierung der Dosis abzusetzen.

#### Art der Anwendung

Die gebrauchsfertige Injektionslösung wird i. m. oder langsam i. v. 2-3 mal täglich injiziert. Sie kommt vornehmlich bei schweren Krankheitszuständen zur Anwendung oder wenn die orale Behandlung mit Phenobarbital-haltigen Arzneimitteln auf Schwierigkeiten stößt.

Subcutane oder paravenöse Injektionen sind zu vermeiden, weil diese Gewebenekrosen zur Folge haben können. Versehentliche intraarterielle Injektionen können zu Gefäßspasmen, starken Schmerzen und zu einem Gangrän führen.

Bei intravenöser Gabe von Phenobarbital muss eine fortlaufende Überwachung von EKG, Blutdruck und Atemfunktion sowie die regelmäßige Bestimmung der Phenobarbital-Serumkonzentration gewährleistet sein. Weiterhin sollte die Möglichkeit der Reanimation bestehen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Phenobarbital darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Barbiturate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten anderen Bestandteile des Arzneimittels
- akuter Alkohol-, Schlafmittel- und Schmerzmittelvergiftung sowie bei Vergiftung durch Anregungsmittel oder dämpfende Psychopharmaka
- akuter hepatischer Porphyrie
- schweren Leberfunktionsstörungen
- schwerer Atemdepression

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Phenobarbital darf nur nach sehr sorgfältiger Nutzen-/Risikoprüfung und unter strenger Überwachung des Patienten gegeben werden

- bei schweren Nierenfunktionsstörungen
- bei schweren Herzmuskelschäden
- bei Drogenmissbrauch, Alkoholabhängigkeit und anderen Abhängigkeitserkrankungen in der Vorgeschichte
- bei Atemwegserkrankungen, insbesondere, wenn sie mit Dyspnoe und Obstruktion einhergehen
- bei positiver (Familien-)Anamnese einer affektiven Störung
- bei akuten Schmerzen, da paradoxe Erregungszustände ausgelöst und wichtige Symptome maskiert werden können
- an Patienten mit Bewusstseinsstörung.

Während einer Langzeitbehandlung mit Phenobarbital ist eine **regelmäßige Bestimmung** der Phenobarbital-Serumkonzentration, des Blutbilds, der Konzentration der alkalischen Phosphatase sowie der Leber- und Nierenfunktionswerte erforderlich.

Eine Kontrolle der Phenobarbital-Serumkonzentration ist ebenfalls erforderlich in der Initialphase der Behandlung (zur Festlegung der individuellen Absorption und des Metabolismus), vor und nach einem Wechsel der Medikation sowie im Falle unzureichender Wirksamkeit.

Eine Kontrolle der Serumkonzentration ist weiterhin bei Nebenwirkungen und bei Verdacht auf Intoxikation sowie bei der Epilepsiebehandlung in Schwangerschaft und Wochenbett erforderlich.

Wegen möglicher Beeinflussung des **Knochenstoffwechsels** sind regelmäßige Kontrollen angezeigt.

Phenobarbital besitzt ein primäres **Abhängigkeitspotential**. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als eine Woche) sollte beim **Absetzen** von Luminal Injektionslösung die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.2).

Durch die Gabe von Phenobarbital können **komplex partielle Anfälle und Absencen** ausgelöst werden. Beim Einsatz von Phenobarbital zum Schutz vor generalisierenden tonisch-klonischen Anfällen bei Absencen kann es zu einer Zunahme der Absencen kommen.

Während der Behandlung sollte grundsätzlich **Alkoholenthaltbarkeit** geübt werden.

Bei **älteren Patienten** ist aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Phenobarbital Vorsicht bei der Anwendung geboten.

Bei der Anwendung von Luminal Injektionslösung ist die **atemdepressorische Wirkung** von Phenobarbital zu beachten.

Aufgrund der Möglichkeit einer **Photosensibilisierung** (erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut) ist während der Anwendung von Phenobarbital starke Sonnenbestrahlung zu vermeiden.

Fälle von lebensbedrohlichen **Hautreaktionen** (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenobarbital berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Phenobarbital beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Phenobarbital darf der Patient/die Patientin nie wieder mit Phenobarbital behandelt werden.

Es besteht das Risiko von **allergischen Kreuzreaktionen** mit anderen Antiepileptika. Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber anderen Antiepileptika gezeigt haben, haben ein erhöhtes Risiko, auch auf Phenobarbital überempfindlich zu reagieren. Grundsätzlich sollte Luminal Injektionslösung bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.8) sofort abgesetzt werden.

Phenobarbital sollte nicht in Verbindung mit **Stiripentol** (Arzneimittel zur Behandlung des Dravet-Syndroms) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Über **suizidale Gedanken und suizidales Verhalten** wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Anwendung von Phenobarbital nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

#### Information zu besonderen Bestandteilen

Luminal Injektionslösung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 10 Vol.-% **Alkohol**.

Dieses Arzneimittel enthält das Lösungsmittel **Propylenglycol** in einer Konzentration von 700 mg pro ml Injektionslösung. Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase – wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen.

Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z.B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Gabe mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (bestimmte Psychopharmaka, Narkotika, Schmerz- und Schlafmittel, Antihistaminika) oder Alkohol kann zu additiven Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) führen.

Phenobarbital ist ein starker Induktor des hepatischen Cytochrom-P450-Systems. In vitro-Studien mit menschlichen Zellen zeigten eine Induktion von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP3A4. Durch die enzyminduzierende Wirkung kann Phenobarbital den Metabolismus anderer Substanzen beschleunigen und ihre Konzentration senken. Dies trifft z.B. auf folgende Substanzen zu:

- Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproat, Phenytoin, Ethosuximid, Felbamat, Topiramat, Zonisamid, Tiagabin
- Clonazepam
- Bupropion, Mianserin, trizyklische Antidepressiva
- Clozapin, Haloperidol, Aripiprazol
- Paracetamol (siehe auch unten)
- Methadon
- Glucocorticoide
- hormonale Kontrazeptiva (z.B. die "Pille")
- Schilddrüsenhormone
- Vitamin D (Vitamin D-Bedarf kann erhöht sein)
- Doxycyclin, Chloramphenicol, Metronidazol, Rifampicin
- Griseofulvin, Antimykotika vom Azol-Typ
- Proteaseinhibitoren (z.B. Darunavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir)
- Propranolol
- Kalziumkanalblocker (z.B. Felodipin, Verapamil, Nimodipin, Nifedipin, Diltiazem)
- Disopyramid, Chinidin
- Digoxin (Serumkonzentrationen können sich halbieren)
- Lidocain
- orale Antikoagulantien (z.B. Phenprocoumon)
- Ciclosporin, Tacrolimus
- Teniposid, Etoposid, Irinotecan
- Theophyllin, Montelukast

Oxcarbazepin und Felbamat können die Serumkonzentration von Phenobarbital erhöhen. Eine Verringerung der Phenobarbital-Dosis kann erforderlich sein.

Valproinsäure verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Phenobarbital (durch Erhöhung der Serumkonzentration von Phenobarbital), was sich insbesondere bei Kindern in verstärkter Müdigkeit äußern kann. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Dosisreduktion von Phenobarbital erforderlich sein.

In der Literatur finden sich außerdem Hinweise, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Valproat und Phenobarbital das Risiko einer Valproat-assoziierten Enzephalopathie und/oder eines erhöhten Ammoniakspiegels ansteigt.

Phenytoin kann die Serumkonzentration von Phenobarbital erhöhen. Andererseits kann Phenobarbital die Phenytoin-Konzentration sowohl erhöhen als auch erniedrigen (siehe auch oben).

Stiripentol hemmt die Isoenzyme CYP2C19 und CYP3A4, und die gleichzeitige Einnahme kann daher zu einer pharmakokinetischen Wechselwirkung (Hemmung des hepatischen Metabolismus) mit Phenobarbital führen (siehe Abschnitt 4.4). Die Konsequenzen sind erhöhte Phenobarbital-Serumkonzentrationen mit dem potentiellen Risiko einer Überdosierung. Phenobarbital sollte nicht in Verbindung mit Stiripentol angewendet werden. Wenn die gleichzeitige Gabe unvermeidbar ist, wird eine klinische Überwachung der Phenobarbital-Serumkonzentration, mit möglicher Dosisanpassung, empfohlen.

Antidepressiva (inkl. MAOIs, SSRIs und Trizyklika) können durch Absenkung der Krampfschwelle der antikonvulsiven Wirkung von Phenobarbital entgegenwirken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Chlorpromazin und Phenobarbital können die Serumspiegel beider Substanzen erniedrigt werden.

Die Wirkung von Barbituraten kann durch die gleichzeitige Gabe von Memantin vermindert werden.

Die Supplementierung von Folsäure kann zu erniedrigten Serumspiegeln von Phenobarbital führen.

Von Barbituraten ist bekannt, dass sie die Methotrexat-Toxizität verstärken.

Barbiturate können die Lebertoxizität von Paracetamol verstärken und dessen Wirkung vermindern (siehe auch oben).

Durch gleichzeitige Gabe von Aktivkohle kann die Resorption von Phenobarbital beeinflusst werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Phenobarbital mit Arzneimitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, wird nicht empfohlen, da die Serumkonzentration, und somit die Wirkung, von Phenobarbital vermindert werden kann.

Wegen des als Lösungsmittel verwendeten Alkohols in der Injektionslösung sind Interaktionen mit alkoholunverträglichen Arzneimitteln zu beachten.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung sollten Frauen im gebärfähigen Alter hinsichtlich der Notwendigkeit der Planung und Überwachung einer Schwangerschaft in Verbindung mit der antiepileptischen Behandlung fachärztlich beraten werden.

Da Phenobarbital das Risiko für Fehlbildungen in der Schwangerschaft erhöhen kann (siehe unten), sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Unter einer Therapie mit Phenobarbital kann es zu Folsäuremangel kommen, der zu Fehlbildungen, insbesondere Neuralrohrdefekten, führen kann. Daher ist vor und während der Schwangerschaft Folsäure zu supplementieren (siehe auch Abschnitt 4.5).

##### Schwangerschaft

###### *Risiken, die mit Phenobarbital in Verbindung gebracht werden*

Aufgrund von Erfahrungen am Menschen (mehr als 300 Schwangerschaftsausgänge) besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Phenobarbital im ersten Trimester der Schwangerschaft das Risiko für angeborene Fehlbildungen um bis zu zweifach erhöhen kann. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippen- und/oder Gaumenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte.

Weiterhin wurden erhöhte Inzidenzen von kraniofazialen Dysmorphien (z.B. Microcephalie), Fehlbildungen der Finger und Zehen, geringerem Geburtsgewicht sowie verminderter Körperlänge beobachtet. Ein fetales Antiepileptika-Syndrom ist möglich. Das Fehlbildungsrisiko ist möglicherweise bei einer Kombination von Phenobarbital mit Coffein erhöht. Es gibt Hinweise, dass die Grunderkrankung ursächlich beteiligt ist, jedoch ist das Risiko einer Fehlbildung auch abhängig von der antiepileptischen Therapie.

Luminal Injektionslösung sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Phenobarbital aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Dabei ist das Risiko für den Embryo/Feten sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen, das sich aus einer nicht behandelten Epilepsie für Mutter und Kind ergibt. Falls Luminal Injektionslösung unverzichtbar ist, sollte während der gesamten Schwangerschaft die niedrigste anfallskontrollierende Dosis verwendet werden. Da Fehlbildungen mit großer Wahrscheinlichkeit durch Spitzenkonzentrationen im Serum ausgelöst werden, sollte die Tagesdosis, insbesondere während der sensiblen Phase der Embryonalentwicklung zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag, in

mehreren kleinen Dosen über den Tag verabreicht werden. Die Serumkonzentration von Phenobarbital kann im ersten Schwangerschaftsmonat abfallen und steigt oft im Puerperium wieder auf vor der Schwangerschaft gemessene Werte. Die Serumkonzentration sollte während der Schwangerschaft, besonders aber bis zum 40. Tag, im unteren therapeutischen Bereich liegen. Eine regelmäßige Bestimmung der Serumkonzentration bis zum Ende des Puerperiums ist auch notwendig, um Intoxikationen nach der Geburt zu vermeiden.

Da sich das Risiko einer Fehlbildung bei einer Kombinationstherapie erhöht, sollte eine Kombination mit anderen Antikonvulsiva oder anderen Arzneimitteln möglichst vermieden werden.

Die Behandlung mit Luminal Injektionslösung sollte während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, da ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die ihr und/oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

Während der Schwangerschaft ist Folsäure zu supplementieren (siehe oben) und pränatal-diagnostische Maßnahmen zur Früherkennung von Schädigungen (Ultraschall und  $\alpha$ -Fetoproteinbestimmung) werden empfohlen.

#### *Risiken für Neugeborene*

Bei intrauterin-exponierten Neugeborenen wurden vermehrt Vitamin K-abhängige Gerinnungsstörungen beobachtet. Eine orale Vitamin K-Supplementierung der Schwangeren in den letzten vier Wochen der Schwangerschaft sowie die Gabe von Vitamin K an das Neugeborene unmittelbar nach der Geburt wird daher empfohlen. Weiterhin sollte das Neugeborene auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden.

Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Phenobarbital behandelt werden, können insbesondere im Zeitraum direkt nach der Geburt Sedierung und Entzugerscheinungen (Arzneimittelabhängigkeit) auftreten. Entzugerscheinungen treten insbesondere dann auf, wenn die Säuglinge nicht gestillt werden. Die Säuglinge sind daher sechs bis sieben Wochen lang pädiatrisch zu überwachen.

#### Stillzeit

Phenobarbital geht in die Muttermilch über. Frauen, die mit hohen Dosen Phenobarbital behandelt werden, sollten nicht stillen. Bei der Entscheidung, ob eine Patientin, die mit niedrigen Dosen von Phenobarbital behandelt wird, stillen sollte, ist das Risiko von Entzugerscheinungen beim ungestillten Säugling gegen das Risiko von pharmakologischen Wirkungen beim gestillten Säugling (Sedation mit vermindertem Saugreflex und daraus resultierendem Gewichtsverlust) abzuwägen.

Beim gestillten Neugeborenen kann während der ersten Lebenswoche die Serumkonzentration freien Phenobarbitals über der der Mutter liegen, da in dieser Periode das durch intrauterine Exposition vorhandene und das mit der Milch aufgenommene Phenobarbital aufgrund der langsameren Elimination beim Neugeborenen akkumulieren. Daher sind gestillte Säuglinge sorgfältig auf Zeichen möglicher Nebenwirkungen (Sedierung) zu überwachen. Gegebenenfalls sollte mit dem Stillen erst nach der frühen Neonatalperiode begonnen werden. Neben der Überwachung des klinischen Status sollte die Phenobarbital-Serumkonzentration gestillter Säuglinge regelmäßig überprüft werden. Ein Abstillen sollte langsam über mehrere Wochen erfolgen, um Entzugerscheinungen beim Kind zu vermeiden. Im Falle eines abrupten Abstillens bedarf es einer ärztlichen Überwachung des Säuglings.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Phenobarbital kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Kraftfahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten mindestens während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben.

Die Entscheidung trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen unter Verwendung der folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt:

|               |                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig   | ( $\geq 1/10$ )                                                    |
| Häufig        | ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                        |
| Gelegentlich  | ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )                                     |
| Selten        | ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )                                  |
| Sehr selten   | ( $< 1/10.000$ )                                                   |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

|                |                                                                                                                                                                                            |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gelegentlich:  | Knochenmarkschäden, Störung der Blutbildung (Megaloblastenanämie) nach Langzeitanwendung                                                                                                   |
| Nicht bekannt: | Blutbildveränderungen wie Leukozytose, Lymphozytose, Leukopenie, Agranulozytose oder Thrombozytopenie (Vermehrung oder Verminderung weißer Blutkörperchen, Verminderung von Blutplättchen) |

##### Erkrankungen des Immunsystems

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gelegentlich:  | Unverträglichkeitsreaktionen [Fieber, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Lymphknotenschwellung, Leukozytose (Vermehrung der weißen Blutkörperchen), Lymphozytose, erhöhte Lichtempfindlichkeit (Photosensibilisierung), Hautausschlag, auch schwere Hautreaktionen, z. B. exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme (siehe auch unten unter „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“)] |
| Nicht bekannt: | allergische Kreuzreaktionen mit anderen Antiepileptika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

##### Psychiatrische Erkrankungen

|               |                                                              |
|---------------|--------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig:  | Verwirrtheit                                                 |
| Häufig:       | paradoxe Erregungszustände bei Kindern und älteren Patienten |
| Gelegentlich: | depressive Verstimmungszustände                              |

Am Morgen nach der abendlichen Verabreichung können Überhangeffekte (Konzentrationsstörung, Restmüdigkeit) die Reaktionszeit beeinträchtigen.

##### Erkrankungen des Nervensystems

|              |                                                                                                                                           |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig: | Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Störung der Koordination von Bewegungsabläufen (Ataxie), kognitive Störungen, unerwünscht starke Beruhigung |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Unter der Behandlung mit Phenobarbital kann es bei Kindern zu Verhaltensstörungen, insbesondere zu Hyperaktivität, kommen.

Ein abruptes Absetzen nach Langzeitbehandlung kann zum Entzugssyndrom führen.

Durch die Gabe von Phenobarbital können komplex partielle Anfälle und Absencen ausgelöst werden. Beim Einsatz von Phenobarbital zum Schutz vor generalisierenden tonisch-klonischen Anfällen bei Absencen kann es zu einer Zunahme der Absencen kommen.

##### Gefäßerkrankungen

|               |                                                                                 |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Gelegentlich: | Kreislaufstörungen, einhergehend mit erniedrigtem Blutdruck, bis hin zum Schock |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

|                |                |
|----------------|----------------|
| Nicht bekannt: | Atemdepression |
|----------------|----------------|

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Oberbauchbeschwerden

### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberschäden

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Pemphigus vulgaris (schwere blasenbildende Hauterkrankung)

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Dupuytren'sche Kontraktur, die üblicherweise beidseitig auftritt und häufig mit einer Verdickung der Fingergelenke und Bindegewebsvermehrung an den Fußsohlen vergesellschaftet ist, Periarthritis humeroscapularis („frozen shoulder“)

Nicht bekannt: Allgemeiner Gelenkschmerz.

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Phenobarbital über eine lange Zeit angewendet haben (siehe auch Abschnitt 4.4). Der Mechanismus, über den Phenobarbital den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt. Unter der Behandlung mit Phenobarbital kann eine (Poly-) Fibromatose auftreten (siehe auch oben unter „sehr selten“).

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenschäden

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Störung der Sexualfunktion (verminderte Libido, Impotenz)

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit (Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlängerte Reaktionszeit)

### Untersuchungen

Nicht bekannt: Minderung der Serumkonzentration der Schilddrüsenhormone, insbesondere bei einer kombinierten Therapie mit anderen Antiepileptika, Absinken des Folsäurespiegels

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome einer Überdosierung

Schwindel, Stupor (geistig-körperliche Regungslosigkeit), kardiovaskuläre Depression einhergehend mit Hypotension, Nierenversagen, Hypothermie (Absenkung der Körpertemperatur), Bullae (Hautblasen), Endstellungsnystagmus, Nystagmus bei Geradeausblick, Verminderung der Aufmerksamkeit, abgeschwächte Sehnenreflexe, minimale Ataxie, Ataxie mit Fallneigung, Somnolenz, Schlaf, Semi-Koma, Koma, Atemdepression, Schock mit dilatierten Pupillen. Eine Überdosierung mit Phenobarbital kann tödlich sein.

### Maßnahmen bei Überdosierung

Bei Barbituratvergiftungen sollte folgendermaßen verfahren werden: Atem- und Kreislaufhilfe, Giftentfernung in der Regel erst nach dem Transport in die Klinik. Anschließend mindestens stündlich Kontrolle von Puls, Atmung, Rektaltemperatur und Blutdruck.

*Zusätzliche Möglichkeiten:* Alkalisierende Diuresetherapie, Hämodialyse, Hämo-perfusion.

*Cave:* Adrenalin.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika; Barbiturate und Derivate

ATC-Code: N03AA02

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der Barbiturate ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird eine Verstärkung der GABA-vermittelten Hemmung der synaptischen Übertragung durch Angriff am GABA-Rezeptor-Chloridkanal-Komplex angenommen. Daneben unterdrücken Barbiturate präsynaptisch die Freisetzung exzitatorischer Transmitter und hemmen – vor allem in höherer Konzentration – die Entladung der Nervenzellen. Synchrone Entladungen werden stärker gehemmt als Einzelimpulse, was für die antikonvulsiven Eigenschaften von Bedeutung ist. Es wird diskutiert, dass Barbiturate postsynaptisch Glutamat-Rezeptorkanäle inhibieren. Die Unterdrückung der ZNS-Aktivität ist dosisabhängig. Mit ansteigender Dosis wird aus der hemmenden eine hypnotische und narkotische Wirkung. Daneben besitzt Phenobarbital eine ausgeprägte antikonvulsive Wirkung.

#### Sedierende Wirkung:

a) Unbehandelte Mäuse, die an die untere Kante eines um 75 Grad geneigten, mit Leinwand bespannten Brettes von etwa 58 cm Höhe gesetzt wurden, liefen innerhalb von ein bis zwei Minuten zur Oberkante der schiefen Ebene. Nach der Verabreichung von sedierenden Substanzen ist die Bewegungsfreudigkeit der Tiere vermindert, was auf eine zentral dämpfende Wirkung schließen lässt. Die ED<sub>50</sub>, d. h. die Dosis, bei der der Klettervorgang bei 50 % der Tiere gehemmt ist, beträgt bei oraler Applikation 61,2 (54,2-69,0) mg Phenobarbital/kg.

b) Werden Mäuse mit den Vorderpfoten an einen horizontal aufgehängten Stab angesetzt, so berühren unbehandelte Tiere diesen Stab innerhalb von 5 s mit zunächst einer Hinterpfote. Unter der Wirkung von zentral dämpfenden Pharmaka sind die Tiere nicht mehr in der Lage, den Stab innerhalb der üblichen Zeit mit wenigstens einer Hinterpfote zu berühren. Die ED<sub>50</sub> für Phenobarbital in dieser Versuchsanordnung beträgt 72,4 (66,2-78,6) mg/kg p. o.

#### Antikonvulsive Wirkung:

Die Dosen, die bei der Maus das Auftreten von elektrisch oder chemisch ausgelösten Konvulsionen verhindern, liegen unterhalb der allgemein sedierend wirkenden Dosen von Phenobarbital.

| Substanz      | Aufhebung der tonischen Krampfphasen                                 |                                                                        |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|               | Elektroschock<br>(20 mA, 50 Hz, 1 s)<br>ED <sub>50</sub> mg/kg p. o. | Pentetrazol-Schock<br>(50 mg/kg i. v.)<br>ED <sub>50</sub> mg/kg p. o. |
| Phenobarbital | 13,7 (12,1-15,5)                                                     | 11,8 (9,5-15,3)                                                        |

#### Tranquilisierende Wirkung:

Tranquilisierende Wirkungen können tierexperimentell durch Aufhebung des Abwehrverhaltens an Maus und Katze erkannt werden. Die ED<sub>50</sub> für Phenobarbital beträgt bei der Maus 38,0 mg/kg p. o. und bei der Katze 25,6 mg/kg p. o. Auch diese Dosen liegen unterhalb der allgemein sedierend wirkenden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Pharmakokinetik

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Serumkonzentration</i>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| antikonvulsiv                         | 10-40 µg/ml                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| toxisch                               | ≥ 50 µg/ml                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>T<sub>max</sub> (Erwachsene)</i>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| p. o.                                 | 0,5-4 h                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| i. m.                                 | 2-8 h                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| i. v. (Gehirn)                        | 20-60 min                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Plasma HWZ (Erwachsene)</i>        | 75-120 h                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Biotransformation</i>              | Phenobarbital wird teilweise in der Leber metabolisiert – sowohl durch Cytochrom P450-vermittelte Hydroxylierung (primär CYP2C9, in geringerem Umfang CYP2C19 und CYP2E1) als auch durch Glukuronidierung.                                                                     |
| <i>Renale Clearance</i>               | 10-40 % unverändert                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Resorption</i>                     | nach p. o. und i. m. nahezu vollständig                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Elimination/Tag</i>                | 10-20 %<br>Die Eliminationsgeschwindigkeit von Phenobarbital ist altersabhängig. Bei Kindern und Jugendlichen ist sie höher, bei Neugeborenen ist die Elimination deutlich langsamer. Daher sollte das Alter der Patienten bei der Festlegung der Dosis berücksichtigt werden. |
| <i>Steady State</i>                   | erreicht nach 2-3 Wochen                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Verteilungsvolumen</i>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Erwachsene                            | 0,66-0,88 l/kg                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Kinder                                | 0,56-0,97 l/kg                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Placentagängigkeit</i>             | gut placentagängig                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Passage der Blut-Hirn-Schranke</i> | gute Penetration ins Hirngewebe                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Übergang in die Muttermilch</i>    | Konzentration in der Muttermilch 10-45 % der mütterlichen Serumkonzentration                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Plasmaproteinbindung</i>           | 40-60 %. Bei Neugeborenen ist die Plasmaproteinbindung niedriger.                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Dialysierbarkeit</i>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Hämodialyse                           | ja                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hämo-perfusion                        | ja (etwa Halbierung der Serumkonzentration in 2 h)                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Bioverfügbarkeit</i>               | per definit. 100 %                                                                                                                                                                                                                                                             |

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl nach kurz- als auch nach längerfristiger oraler Gabe von Phenobarbital zeigte sich bei den untersuchten Spezies Hepatotoxizität und Neurotoxizität.

Aus der Gesamtheit der vorliegenden Mutagenitätsbefunde lässt sich ableiten, dass Phenobarbital unter den Bedingungen der klinischen Anwendung kein genotoxisches Potential aufweist.

In Langzeitstudien zum tumor erzeugenden Potential wurde die Bildung von Leberneoplasien mit malignen Lebertumoren bei Ratten und Mäusen nach Behandlung mit Phenobarbital beobachtet. In Kurzzeittests an Ratten und in Langzeittests an Mäusen konnte eine tumorprovozierende Eigenschaft von Phenobarbital nachgewiesen werden. Als Ursache wird die Induktion von leberspezifischen Enzymsystemen diskutiert.

Bei der Behandlung trächtiger Mäuse, Ratten und Kaninchen mit Phenobarbital wurden teratogene und/oder embryotoxische Wirkungen beobachtet. Bei Ratten und Mäusen kam es zu einer Beeinträchtigung der peri- und postnatalen Entwicklung. Bei Ratten oder Hamstern, die prä- oder

neonatal Phenobarbital exponiert waren, kam es zu irreversiblen sexuellen Dysfunktionen sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tieren.

#### Daten zur akuten Toxizität

| Tierart   | Applikationsart | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |
|-----------|-----------------|--------------------------|
| Maus      | p. o.           | 325                      |
|           | i. p.           | 235                      |
| Ratte     | p. o.           | 660                      |
|           | i. p.           | 190                      |
| Kaninchen | i. v.           | 185                      |
| Katze     | p. o.           | 175                      |

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 % (10-Vol.%)  
 Propylenglycol  
 Wasser für Injektionszwecke  
 Stickstoff als Schutzgas

### 6.2 Inkompatibilitäten

Vor der Verabreichung von Mischspritzen ist die chemische Verträglichkeit der einzelnen Bestandteile zu prüfen (z. B. Ausfällung, Trübung). Wegen des als Lösungsmittel verwendeten Alkohols in der Injektionslösung sind Interaktionen mit alkoholunverträglichen Arzneimitteln zu beachten.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit 5 farblosen Glasampullen zu je 1 ml Injektionslösung  
 Klinikpackung mit 50 farblosen Glasampullen zu je 1 ml Injektionslösung

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

DESITIN Arzneimittel GmbH  
 Weg beim Jäger 214  
 22335 Hamburg  
 Telefon: (040) 5 91 01-525  
 Telefax: (040) 5 91 01-377

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6245807.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

06.05.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJJ}

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig