

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Phenobarbital-neuraxpharm 15 mg Tabletten

Phenobarbital-neuraxpharm 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Phenobarbital

Phenobarbital-neuraxpharm 15 mg

1 Tablette enthält 15 mg Phenobarbital. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Phenobarbital-neuraxpharm 100 mg

1 Tablette enthält 100 mg Phenobarbital. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Phenobarbital-neuraxpharm 15 mg

Weißer, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Phenobarbital-neuraxpharm 100 mg

Weißer, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

- Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand-mal, Impulsiv-Petit-mal)
- Grand-mal-Schutz bei Petit-mal-Anfällen im Kindesalter

Hinweis:

Durch die Gabe von Phenobarbital können psychomotorische Anfälle und Absencen ausgelöst werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Die Dosierung wird nach Alter sowie Schwere der Erkrankung individuell festgelegt.

Therapeutische Serumkonzentrationen mit antikonvulsiver Wirkung liegen in der Regel zwischen 10 und 25 µg/ml.

Erwachsene

Erwachsene erhalten zur Epilepsiebehandlung 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.

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.

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 Behandlung

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 barbiturathaltigen Präparaten die Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung.

Es ist zu berücksichtigen, dass Phenobarbital als symptomatisches Mittel in der Epilepsiebehandlung über einen großen Zeitraum zu geben ist und dass Anfälle nach abruptem Absetzen mit vermehrter Heftigkeit auftreten können, 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. Deshalb wird empfohlen, die Therapie mit Phenobarbital nicht plötzlich, sondern durch langsame Reduzierung der Dosis zu beenden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind in zwei Tagesdosen oder einmalig am Abend mit etwas Flüssigkeit (ca. ½ Glas Wasser) einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Phenobarbital darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Barbiturate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- 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.

Bei länger anhaltender Behandlung mit Phenobarbital sollten in regelmäßigen Abständen das Blutbild, die alkalische Phosphatase sowie Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

Blutspiegelkontrollen werden 1- bis 2-mal im Jahr empfohlen. Ebenso sollte der Blutspiegel bei Neueinstellung (zur Erfassung der individuellen Resorptions- und Eliminationsfähigkeit), vor und nach einer Änderung der Arzneimittel sowie bei ungenügender Wirksamkeit kontrolliert werden. Blutspiegelkontrollen sind ebenfalls angezeigt beim Auftreten unerwünschter Wirkungen und bei Überdosierungs- bzw. Vergiftungsverdacht sowie bei einer antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft und im Wochenbett.

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 Phenobarbital-neuraxpharm die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist die Möglichkeit von vorübergehenden Absetzphänomenen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.2).

Durch die Gabe von Phenobarbital können **komplexe 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 **Alkoholvermeidung** geübt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Phenobarbital kann bei Anwendung in der Schwangerschaft den Fötus schädigen. Eine pränatale Exposition gegenüber Phenobarbital kann das Risiko für angeborene Missbildungen ca. um das Zwei- bis Dreifache erhöhen (siehe Abschnitt 4.6).

Phenobarbital sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn unter Berücksichtigung geeigneter Therapiealternativen der potenzielle Nutzen für größer erachtet wird als die Risiken. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vollständig über die potenziellen Risiken für den Fötus bei Einnahme von Phenobarbital während der Schwangerschaft aufgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung mit Phenobarbital einen Schwangerschaftstest durchführen lassen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zwei Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund von Enzyminduktion kann die therapeutische Wirkung von östrogen- und/oder progesteronhaltigen oralen Kontrazeptiva unter Phenobarbital ausbleiben. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, andere Verhütungsmethoden anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Frauen, die planen, schwanger zu werden, sollten sich zuvor mit ihrem Arzt beraten, sodass vor einer Schwangerschaft oder Beendigung der Verhütung alternative Therapiemöglichkeiten besprochen werden können.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn sie mit Phenobarbital behandelt werden und schwanger sind oder meinen, schwanger sein zu können.

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

Vorsicht ist geboten bei hyperkinetischen Kindern (Kinder mit übermäßigem Bewegungsdrang).

Bei der Anwendung von Phenobarbital-neuraxpharm 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 epidermale 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 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 Phenobarbital-neuraxpharm 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 Einnahme 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 Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Sonstige Bestandteile

Die Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Phenobarbital-neuraxpharm nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenobarbital mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln (bestimmte Psychopharmaka, Narkosemittel, Schlaf-, Schmerz oder Beruhigungsmittel, Antihistaminika) oder mit Alkohol kann es zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS) kommen.

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, Topiramid, Zonisamid, Tiagabin
- Clonazepam
- Bupropion, Mianserin, trizyklische Antidepressiva
- Clozapin, Haloperidol, Aripiprazol
- Paracetamol (siehe auch unten)
- Methadon
- Glukokortikoide
- 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
- Calciumkanalblocker (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.

Die gleichzeitige Einnahme von Valproinsäure und Phenobarbital führt zu einer gegenseitigen Wirkungsbeeinflussung.

Deshalb werden Serumspiegelkontrollen empfohlen. 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.

Patienten, die gleichzeitig mit Valproat und Phenobarbital behandelt werden, sollten auf Anzeichen einer Hyperammonämie überwacht werden. Bei der Hälfte der berichteten Fälle verlief die Hyperammonämie asymptomatisch und resultiert nicht zwingend in einer klinischen Enzephalopathie.

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.

Phenobarbital kann die Toxizität von Methotrexat steigern.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigem Alter

Phenobarbital sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn unter Berücksichtigung geeigneter Therapiealternativen der potenzielle Nutzen für größer erachtet wird als die Risiken.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung mit Phenobarbital einen Schwangerschaftstest durchführen lassen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Phenobarbital und bis zwei Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund von Enzyminduktion kann die therapeutische Wirkung von östrogen- und/oder progesteronhaltigen oralen Kontrazeptiva unter Phenobarbital ausbleiben. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Phenobarbital andere Verhütungsmethoden anzuwenden (z. B. zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden wie eine Barrieremethode, ein orales Kontrazeptivum mit einer erhöhten Östrogen-Dosis oder ein nicht hormonelles Intrauterinpeessar) (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen über die möglichen Risiken für den Fötus in Verbindung mit der Anwendung von Phenobarbital während einer Schwangerschaft und die Bedeutung der Schwangerschaftsplanung aufgeklärt werden.

Frauen, die planen, schwanger zu werden, sollten sich zuvor mit ihrem Facharzt beraten, sodass vor einer Schwangerschaft oder Beendigung der Verhütung alternative Therapiemöglichkeiten besprochen werden können. Die antiepileptische Therapie sollte regelmäßig kontrolliert werden. Dies gilt insbesondere, wenn eine Frau plant, schwanger zu werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn sie mit Phenobarbital behandelt werden und schwanger sind oder meinen, schwanger sein zu können.

Schwangerschaft

Allgemeine Risiken in Verbindung mit der Behandlung mit Antiepileptika:

Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten über mögliche Risiken für den Fötus sowohl durch Krampfanfälle als auch durch die antiepileptische Behandlung fachärztlich aufgeklärt werden. Dies gilt insbesondere für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, und für schwangere Frauen.

Ein abruptes Absetzen von Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu Anfällen führen kann, die ernsthafte Folgen für Mutter und Kind haben könnten.

Während einer Schwangerschaft sollte eine Epilepsie möglichst mit einer Monotherapie behandelt werden, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika je nach Kombination der Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen einhergehen kann als die Monotherapie.

Risiken, die mit Phenobarbital in Verbindung gebracht werden:

Phenobarbital ist placentaängig. Tierexperimentelle Untersuchungen (Literaturdaten) haben eine Reproduktionstoxizität bei Nagetieren gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Daten aus einer Metaanalyse und Beobachtungsstudien zeigten ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für schwere Fehlbildungen gegenüber dem Grundrisiko in der Allgemeinbevölkerung, das 2 - 3 % beträgt. Das Risiko ist dosisabhängig; es wurde jedoch keine Dosis ohne Risiko gefunden. Die Monotherapie mit Phenobarbital geht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und kardiovaskulären Missbildungen einher. Weiterhin wurden andere Missbildungen unterschiedlicher Organe wie Hypospadien, Gesichtsdysmorphien, Neuralrohrdefekte, kraniofaziale Dysmorphien (Mikrozephalie), Fehlbildungen der Finger und Zehen berichtet.

Daten aus einer Zulassungsstudie sprechen für ein höheres Risiko für ein geringeres Geburtsgewicht und eine verminderte Körpergröße als bei der Monotherapie mit Lamotrigin.

Bei Kindern, die während der Schwangerschaft mit Phenobarbital in Kontakt gekommen sind, wurden neurologische Entwicklungsstörungen berichtet. Studien zum Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern, die während der Schwangerschaft mit Phenobarbital in Kontakt gekommen sind, sind widersprüchlich. Ein Risiko ist nicht auszuschließen. In präklinischen Studien wurden ebenfalls negative Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Phenobarbital sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn unter Berücksichtigung geeigneter Therapiealternativen der potenzielle Nutzen für größer erachtet wird als die Risiken.

Maßnahmen in der Schwangerschaft:

Falls nach einer erneuten Beurteilung der Behandlung mit Phenobarbital eine andere Therapiemöglichkeit nicht geeignet ist, sollte die niedrigste anfallskontrollierende Dosis verwendet werden. Frauen müssen über die Risiken in Verbindung mit der Anwendung von Phenobarbital während einer Schwangerschaft vollumfänglich aufgeklärt werden.

Da Fehlbildungen mit großer Wahrscheinlichkeit durch Spitzenkonzentrationen im Serum ausgelöst werden, sollte die Tagesdosis 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. Eine regelmäßige Bestimmung der Serumkonzentration bis zum Ende des Puerperiums ist auch notwendig, um Intoxikationen nach der Geburt zu vermeiden.

Bei Patientinnen, die Phenobarbital einnehmen, ist vor und während der Schwangerschaft Folsäure zu supplementieren.

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 Anwendung im dritten Trimenon der Schwangerschaft kann es bei Neugeborenen zu einer Entzugssymptomatik (z. B. Sedierung, Hypotonie und verminderter Saugreflex) kommen.

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 Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz oder

zumindest während der ersten Phase 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 (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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
anzuzeigen.

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, 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 Verstimmung
Am Morgen nach der abendlichen Verabreichung können Überhangeffekte (Konzentrationsstörung, Restmüdigkeit) die Reaktionszeit beeinträchtigen.	
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindelgefühl*, Kopfschmerz*, Ataxie*, kognitive Störungen, unerwünscht starke Beruhigung
Unter der Behandlung mit Phenobarbital kann es bei Kindern zu Verhaltensstörungen, insbesondere zu Hyperaktivität, kommen. Bei Langzeittherapie mit hohen Dosen besteht die Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung. Ein abruptes Absetzen nach Langzeitbehandlung kann zum Entzugssyndrom führen. Durch die Gabe von Phenobarbital können komplexe 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.	
Augenerkrankungen	
Selten	Sehstörungen wie Doppelsehen
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, Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Leberschäden

Fortsetzung auf Seite 5

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr selten	Photosensitivität, schwere Hautreaktionen, z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Pemphigus vulgaris (schwere blasenbildende Hauterkrankung)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr selten	Dupuytrensche 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. Ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Barbituraten und dem gelegentlichen Auftreten von Polyfibromatose (Bindegewebsvermehrung) wird diskutiert.	
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

* Dosisabhängig, häufig zu Beginn der Behandlung

Es werden sowohl aktivierende Anteile der Formatio reticularis als auch Zentren der Großhirnrinde und der Medulla oblongata gedämpft. Die Dämpfung der ZNS-Aktivität ist dosisabhängig. Mit steigender Dosis geht die sedative in eine hypnotische und diese dann in eine narkotische Wirkung über. Phenobarbital besitzt daneben eine ausgeprägte antikonvulsive Wirkungskomponente.

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 ED₅₀, 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 sec 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 ED₅₀ 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.

Siehe Tabelle unten auf der Seite.

Tranquillisierende Wirkung

Tranquillisierende Wirkungen können tierexperimentell durch Aufhebung des Abwehrverhaltens an Maus und Katze erkannt werden. Die ED₅₀ 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.

Akute Toxizität

Phenobarbital besitzt eine geringe therapeutische Breite. Die letale Einzeldosis für den Menschen beträgt, wenn keine Therapie erfolgt, etwa 4 – 6 g. Durch den gleichzeitigen Genuss von Alkohol oder durch die gleichzeitige Einnahme anderer zentral dämpfender Psychopharmaka kann es bereits im therapeutischen Dosisbereich

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an die Möglichkeit einer Mehrfach-Intoxikation, z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Symptome einer Überdosierung

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

Maßnahmen bei Überdosierung

Atem- und Kreislaufhilfe; Giftentfernung in der Regel erst nach dem Transport in die Klinik, wenn Dekubitaleffloreszenzen fehlen und Elementarhilfemaßnahmen nicht vordringlich erforderlich sind. Magenspülung in Bauchlage nach Atropinprophylaxe oder nach endotrachealer Intubation. Infusion mit Plasma und Plasmaexpander bei Schock. Anschließend mindestens stündlich Kontrolle von Puls, Atmung, Rektaltemperatur und Blutdruck.

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

Cave: Brechmaßnahmen, 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 angenommen, dass sie durch einen Angriff am GABA-Rezeptor-Chloridkanal-Komplex das Membranruhepotential erhöhen. Außerdem soll präsynaptisch die Freisetzung erregender Transmitter unterdrückt und vor allem in höherer Konzentration die Erregungsausbreitung der Nervenimpulse durch Herabsetzung der Membranpermeabilität am Axon erschwert werden. Barbiturate hemmen polysynaptische Neuro-nketten stärker als monosynaptische. Impulssalven werden stärker gehemmt als Einzelimpulse, was für die antikonvulsiven Eigenschaften wichtig zu sein scheint.

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

zu Intoxikationserscheinungen kommen (siehe Abschnitt 4.9).

Chronische Toxizität

Das langwirkende Phenobarbital führt bei chronischem Abusus durch Kumulation zu chronischer Vergiftung, die Ähnlichkeit mit dem Bild der chronischen Paralyse aufweist (Polyneuritis, Ataxie, Merkschwäche, verwaschene Sprache, delirante Zustände).

Plötzlicher Entzug kann in schweren Fällen epileptische Anfälle auslösen. Nach täglichen Phenobarbital-Dosen von ca. 800 mg kommt es beim plötzlichen Entzug zu Schwächegefühl, Tremor, Angstzuständen, Krämpfen und Delir.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation wird Phenobarbital innerhalb von 1 bis 2 Stunden im Dünndarm resorbiert.

Nach p.o.- und i.m.-Applikation ist die Resorption nahezu vollständig.

Maximale Plasmakonzentrationen wurden bei Erwachsenen nach p.o.-Einnahme nach 0,5 – 4 h gemessen. Nach i.m.-Applikation wurde bei Erwachsenen die maximale Plasmakonzentration nach 2 – 8 h und nach i.v.-Applikation (Gehirn) nach 20 – 60 min gemessen.

Die absolute Bioverfügbarkeit liegt über 80 Prozent.

Serumkonzentration

Die maximale Serumkonzentration wird bei Einmalgabe nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die ZNS- und Liquorkonzentration gleichen sich innerhalb von 30 min der Serumkonzentration an. Zwischen Dosis und Serumspiegel besteht im therapeutischen Bereich im Wesentlichen eine lineare Beziehung, die jedoch beträchtlichen interindividuellen Schwankungen unterliegt. Der therapeutische Serumspiegelbereich liegt bei 10 – 25 µg/ml. Der toxische Bereich bei ≥ 50 µg/ml.

Verteilung

Phenobarbital verteilt sich in fast allen Geweben, bei guter Penetration ins Hirngewebe; die Proteinbindung beträgt 45 bis 55 Prozent. Bei Neugeborenen ist sie geringer. Das Verteilungsvolumen beträgt bei Erwachsenen 0,66 – 0,88 l/kg und bei Kindern 0,56 – 0,97 l/kg.

Phenobarbital ist placentagängig. Zudem geht Phenobarbital in die Muttermilch über, wobei Konzentrationen von 10 – 45 % der mütterlichen Serumkonzentration erreicht werden können.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 60 bis 150 Stunden; der Steady-State wird nach 10 bis 20 Tagen erreicht. Nach wiederholten Gaben kommt es zu einer Kumulation. Phenobarbital wird sowohl unverändert renal ausgeschieden (20 bis 40 Prozent) als auch in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Die Eliminationsgeschwindigkeit des Phenobarbitals

ist vom Lebensalter abhängig. Kinder und Jugendliche haben eine höhere Eliminationsgeschwindigkeit, Neugeborene und alte Menschen eine deutlich geringere Eliminationsgeschwindigkeit als Erwachsene. Die Dosierung muss deshalb dem Alter angepasst werden.

Metabolismus

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. Hauptmetabolit ist das p-Hydroxy-Phenobarbital. Die Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden.

Durch Enzyminduktion wird nach wiederholter Gabe die eigene Biotransformationsgeschwindigkeit als auch die anderer Substrate gesteigert.

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.

Phenobarbital bildet während des Metabolisierungsprozesses Epoxide, die eine mutagene, kanzerogene, teratogene und zytotoxische Wirkung entwickeln können.

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.

In veröffentlichten Studien wurden teratogene Wirkungen (morphologische Defekte) bei Nagetieren berichtet, die gegenüber Phenobarbital exponiert waren. In allen klinischen Studien wurde übereinstimmend über Gaumenspalten und in einzelnen Studien oder bei einzelnen Arten auch über andere Missbildungen (z. B. Nabelhernie, Spina bifida, Exencephalie, Omphalozele mit Rippenfusionen) berichtet.

Ferner ging die Verabreichung von Phenobarbital an Ratten/Mäuse während der Trächtigkeit oder kurz nach der Geburt mit negativen Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung wie die motorische Aktivität, Kognition und Lernmuster einher. Allerdings war die Datenlage der veröffentlichten Studien uneinheitlich.

Daten zur akuten Toxizität

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ (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

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Stearinsäure
Gelatine

Zusätzlich in Phenobarbital-neuraxpharm 100 mg: hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Tablettengläser mit PE-Stopfen
Packungen mit 45, 48, 50, 90, 98 und 100 Tabletten

Klinikpackung mit 500 (10 x 50) Tabletten (Bündelpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Phenobarbital-neuraxpharm 15 mg:
3699.99.99

Phenobarbital-neuraxpharm 100 mg:
3699.98.99

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.03.1986

10. STAND DER INFORMATION

07/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig