

# Aphenylbarbit 15 mg/50 mg/100 mg

Streuli Pharma AG

## AMZV

### Zusammensetzung

Wirkstoff: Phenobarbitalum.

Hilfsstoffe: Excipients pro compresso.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Tablette Aphenylbarbit enthält: Phenobarbitalum 15 mg oder 50 mg oder 100 mg.

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Epilepsie, Erregungszustände, Fieberkrämpfe.

Adjuvans bei Entzugsbehandlung.

### Dosierung/Anwendung

Die Dosis muss individuell dem Patienten angepasst werden (Blutspiegelmessungen), und es soll stets die kleinste effektive Dosierung angewendet werden.

#### Erwachsene

1-3 mg/kg Körpergewicht pro Tag; die tägliche Maximaldosis beträgt 600 mg.

#### Kinder und Jugendliche

Sollte eine Anwendung erforderlich sein, wird für Kinder und Jugendliche aufgrund des höheren Metabolismus eine Richtdosis von 3-4 mg/kg Körpergewicht pro Tag vorgeschlagen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern können keine Dosierungsvorschläge gegeben werden.

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist die zu verabreichende Dosis zu reduzieren. Therapeutische Plasmakonzentrationen liegen zwischen 10-40 µg/ml.

### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Phenobarbital.

Akute Vergiftung mit zentralwirkenden Arzneimitteln: Schlaf-, Beruhigungs-, Anregungs- und Schmerzmittel sowie Alkohol, Arzneimittelabhängigkeit, gleichzeitige Alkoholeinnahme. Hepatische Porphyrie, schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen sowie Herzmuskelschäden.

### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

#### Relative Kontraindikationen

Bei Patienten mit akuten oder chronischen Schmerzen soll Phenobarbital nur mit Vorsicht gegeben werden, weil dabei paradoxe Erregungszustände beobachtet oder wichtige Symptome maskiert werden können. Ebenso ist Vorsicht geboten bei Patienten mit Bewusstseinsstörungen und Verwirrheitszuständen infolge von Durchblutungsstörungen des Gehirns.

Wegen der atemdepressiven Wirkung von Phenobarbital ist bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz grundsätzlich Vorsicht geboten.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Phenobarbital ist ein Induktor der arzneimittelabbauenden Enzyme in der Leber und steigert dadurch den Metabolismus von anderen Arzneistoffen. Einzelheiten siehe «Interaktionen».

Bei regelmässiger Verabreichung von Phenobarbital besteht die Möglichkeit einer Gewöhnung. Bei abruptem Absetzen können Entzugssymptome und zerebrale Krampfanfälle auftreten.

Phenobarbital kann den Vitamin-D-Metabolismus beeinflussen und somit zu einer Entwicklung von Knochenerkrankungen führen. Eine prophylaktische Gabe von Vitamin D kann erforderlich sein.

Eine Langzeitbehandlung mit Antikonvulsiva kann zu verminderten Folsäurespiegeln führen. Risikopatienten sollten regelmässig kontrolliert werden und eine Behandlung mit Folsäure und Vitamin K<sub>1</sub> in Betracht gezogen werden (siehe auch «Schwangerschaft» und «Unerwünschte Wirkungen»).

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) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN)) wurden im 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 des Auftretens 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.

Während der Behandlung sollte grundsätzlich Alkoholenthaltsamkeit geübt werden.

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 Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

### Interaktionen

Bei längerfristiger Anwendung von Phenobarbital kommt es zu einer Induktion mikrosomaler Leberenzyme, d.h. die Biotransformation von Arzneistoffen, die Substrate dieser Leberenzyme sind, kann um den Faktor 2-3 beschleunigt werden.

Die Wirkung von oralen Antikoagulantien, Antikonvulsiva, Coumarin-Derivaten, Digitoxin, Doxycyclin, Griseofulvin und Steroidhormonen wie Androgenen, Gestagenen, Östrogenen (cave: orale Kontrazeptiva!) und Glucocorticoiden wird durch Phenobarbital verringert. Bei gleichzeitiger Verordnung von Arzneimitteln mit den genannten Wirkstoffklassen sollte der eventuelle Wirkungsverlust in Betracht gezogen und bei der Dosierung berücksichtigt werden. Zentraldämpfende Arzneimittel und/oder Alkohol können sich bei gleichzeitiger Verabreichung mit Phenobarbital gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken.

Die Methotrexat-Toxizität wird durch Phenobarbital verstärkt.

Serumkonzentrationen von Phenobarbital können durch gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure verstärkt werden.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Aphenylbarbit sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich.

Die Einnahme von Barbituraten während der ersten drei Schwangerschaftsmonate wird in Verbindung gebracht mit dem häufigeren Auftreten bestimmter fötaler Missbildungen, z.B. Hypoplasien von Fingern und Zehen, kraniofaziale Dysmorphien sowie Störungen der kognitiven Entwicklung.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass Entwicklungsstörungen, darunter auch Missbildungen, bei Kindern von Epileptikerinnen 2- bis 3-mal häufiger beobachtet werden als in der gesunden Vergleichsgruppe.

Eine Schwangerschaft sollte bei Epileptikerinnen daher sorgfältig geplant und die Art bzw. Notwendigkeit der Behandlung neu beurteilt werden. Eine erforderliche Epilepsie-Therapie soll während der Schwangerschaft nicht abgebrochen werden, da sich eine Verschlimmerung der Krankheit negativ auf die Entwicklung des Fötus auswirken kann. Besonders während des 20. und 40. Schwangerschaftstages sollte die verabreichte Dosis möglichst niedrig gehalten werden. Zur weiteren Risikovermeidung ist eine Kombination mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden, empfohlen wird die Monotherapie. Im Verlauf der gesamten Gravidität, aber auch postpartal muss die Therapie sorgfältig überwacht werden (Kontrollen von Serumspiegel und EEG).

Die Gabe von Folsäure während der Schwangerschaft wird generell empfohlen, Vitamin-D-Gaben zur Vermeidung von Osteomalazie können von Vorteil sein.

Nach Einnahme von Phenobarbital in der zweiten Schwangerschaftshälfte wurden Gerinnungsstörungen sowie hämorrhagische Komplikationen beim Neugeborenen beschrieben. Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen ist die prophylaktische Gabe von Vitamin K in den letzten Wochen der Schwangerschaft an die Mutter bzw. post partum an das Neugeborene nötig.

Die Verabreichung von Barbituraten kurz vor oder während der Geburt kann zu Atemdepression beim Neugeborenen führen.

Eine regelmässige Phenobarbital-Medikation der Mutter kann Entzugserscheinungen beim Neugeborenen zur Folge haben.

Phenobarbital geht in die Muttermilch über und erreicht dort etwa 40% der Konzentration im mütterlichen Plasma. Bei der höheren Sensibilität des kindlichen Organismus kann die mit der Milch aufgenommene Menge an Phenobarbital zu Somnolenz beim Säugling führen.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Aphenylbarbit hat einen ausgeprägten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsmässigem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Strassenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Masse im Zusammenwirken mit Alkohol.

### **Unerwünschte Wirkungen**

#### *Blut*

*Selten:* aplastische und megaloblastische Anämie, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulocytose und Hämorrhagien. Eine megaloblastische Anämie kann mit Folsäure behandelt werden.

#### *Nervensystem*

Bei der Behandlung mit Phenobarbital ist die allgemeine Sedierung zu berücksichtigen.

*Häufig:* allgemeine Anzeichen von ZNS-Dämpfung (Benommenheit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Lethargie, verlangsamte Reaktionszeit, eingeschränktes Urteilsvermögen, Artikulationsstörungen, Schwindel) sowie Kopfschmerzen und Neuralgien. Ataxien und reversible Sehstörungen (Nystagmus, Doppelbilder) treten ebenfalls auf und können auf eine Intoxikation hinweisen.

*Gelegentlich:* insbesondere bei Kindern und älteren Patienten kann es unter der Behandlung mit Phenobarbital zu Erregungszuständen (paradoxe Reaktionen mit Unruhe, Aggressivität und Verwirrung) kommen. Bei Kindern mit hyperkinetischer Veranlagung sollte auf die Möglichkeit von Exazerbationen geachtet werden.

#### *Herz, Kreislauf*

Herzrhythmusstörungen wurden besonders nach Gabe höherer Dosen, Bradykardien, Hypotension und Schock v.a. nach parenteraler Applikation von Phenobarbital beobachtet.

#### *Atmungsorgane*

Die atemdepressive Wirkung kann sich bei Obstruktion der Atemwege und Hirnschädigungen verstärkt bemerkbar machen.

#### *Gastrointestinal-Trakt*

*Selten:* Übelkeit, Erbrechen, Konstipation.

#### *Leber*

*Selten:* Leberfunktionsstörungen bis hin zur Lebernekrose, Erhöhungen der Leberenzymwerte (insbesondere des  $\gamma$ -GT) und Porphyrinen.

#### *Haut*

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem in Form verschiedenartiger Hautveränderungen (1-3%), Photosensibilisierung, Exantheme und systemischer Lupus erythematodes.

Sofort-Typ-Reaktionen, namentlich Urtikaria und Angioödem, wurden ebenfalls beschrieben.

In Einzelfällen sind auch schwere Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom) aufgetreten.

#### *Muskelskelettsystem*

*Häufig:* Bindegewebsstörungen wie Myalgien, Arthralgien.

Vor allem bei Langzeit-Therapie kann es zu Osteomalazie und Hypocalcämie kommen. In seltenen Fällen wurde eine Dupuytren-Kontraktur festgestellt.

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose und Frakturen bei Patienten, die Phenobarbital über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Phenobarbital den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

### **Überdosierung**

#### *Symptome der Intoxikation*

**ZNS:** Somnolenz, Dysarthrie, Ataxie, Nystagmus, Schwindel, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sopor, Koma (mit progressiv abnehmenden Schmerzreaktionen), EEG-Veränderungen bis Nulllinie, Hypothermie. Die Pupillen sind im Frühstadium eng, dann mydriatisch, in der Regel auf Licht reagierend.

**Atmung:** potentiell lebensgefährliche Atemdepression schon in frühen Komastadien.

**Kreislauf:** arterielle Hypotonie, Schock (kardiogen durch Verminderung der myokardialen Kontraktilität, hypovolämisch, neurogen).

**Haut:** charakteristische bullöse Hautläsionen (in 4-7% der Fälle) und Drucknekrosen bei komatösen Patienten (meist innerhalb von 24 Stunden).

**Muskuloskelettal:** Rhabdomyolyse.

**Therapie einer Intoxikation**

In leichten Fällen während der Frühphase der Intoxikation (1-2 Stunden nach Einnahme) primäre Dekontamination durch einmalige Verabreichung von Aktivkohle (oral Erwachsene: 70 g, Kinder 1-2 g/ kg als wässrige Suspension) und reichlich Flüssigkeitssubstitution.

In schweren Fällen primäre Dekontamination mit Magenspülung innerhalb 1 Stunde nach Ingestion, bei Bewusstlosigkeit vorher Intubation. Anschliessend primäre Dekontamination mit Aktivkohle wie vorher beschrieben. Zusätzlich sekundäre Dekontamination durch repetitive Gabe von Aktivkohle (Erwachsene 35-50 g alle 4 Stunden, Kinder 0.5-1,0 g/kg) während 3 Tagen sowie forcierte Diurese. Die Kontraindikationen von Aktivkohle (Ileus usw.) und vermehrter Flüssigkeitssubstitution (kardiale Insuffizienz usw.) sowie Aspirationsschutz sind zu beachten. Eine alkalische Diurese mit Natriumbicarbonat (cave Hypokaliämie) beschleunigt die Ausscheidung von Phenobarbital (angestrebter  $pH_{\text{Urin}}$  7,5-8,0) durch Verminderung der tubulären Resorption. Ebenfalls kann die Ausscheidung von Phenobarbital mittels Hämodialyse und Peritonealdialyse beschleunigt werden.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: N03AA02

Phenobarbital teilt die Wirkungen anderer sedativ-hypnotischer Barbiturate und wird zur antikonvulsiven Therapie angewendet.

### **Pharmakokinetik**

**Absorption**

Die Bioverfügbarkeit beträgt 70-90%. Die Wirkung setzt zwischen 20-60 Minuten nach der Anwendung ein.

Maximale Plasmakonzentrationen resp. Konzentrationen im Gehirn werden nach 8-12 Stunden resp. 10-15 Stunden erreicht.

Die Dauer der Sedation beträgt 6-8 Stunden.

**Distribution**

In vitro werden 20-45% von Phenobarbital an Plasmaeiweisse gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,7 l/kg.

Nach der Absorption werden Barbiturate schnell in alle Gewebe - insbesondere in die Leber und ins Hirn - verteilt.

**Plasmakonzentrationen:**

10-40 µg/ml: antikonvulsiv, sedativ und hypnotisch wirksam.

>50 µg/ml: Koma.

>80 µg/ml: letal.

Phenobarbital passiert die Plazentaschranke und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

**Metabolismus**

Phenobarbital wird in der Leber im Wesentlichen zum inaktiven p-Hydroxyphenobarbital hydroxyliert und z.T. konjugiert. Phenobarbital ist ein Induktor der arzneimittelabbauenden Enzyme in der Leber und steigert dadurch den eigenen Metabolismus und denjenigen von anderen Arzneistoffen.

**Elimination**

Ungefähr 25% einer Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden, während ca. 75% als Sulfate, Glucuronide und als p-Hydroxy-Metaboliten eliminiert werden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Phenobarbital ist vom Lebensalter, von der Leberfunktion und vom pH-Wert des Urins abhängig. Sie beträgt beim Neugeborenen 3-7 Tage, bei Kindern 3 Tage und bei Erwachsenen 2-4 Tage. Bei einer Leberzirrhose steigt die Plasmahalbwertszeit auf 4-8 Tage an.

Eine Alkalisierung und/oder eine Erhöhung des Urinvolumens steigern die Ausscheidungsmenge an unverändertem Phenobarbital.

**Kinetik spezieller Patientengruppen**

**Niereninsuffizienz**

Bei eingeschränkter Nierenfunktion verzögert sich die Ausscheidung erheblich, weshalb die zu verabreichende Dosis zu reduzieren ist.

### **Präklinische Daten**

Es sind keine für die Anwendung relevanten präklinischen Daten vorhanden.

### **Sonstige Hinweise**

**Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

**Besondere Lagerungshinweise**

Bei Raumtemperatur (15-25°C) und vor Licht geschützt aufbewahren.

Nicht in Reichweite von Kindern aufbewahren.

### **Zulassungsnummer**

12175 (Swissmedic)

### **Zulassungsinhaber**

Streuli Pharma AG, 8730 Uznach

### **Stand der Information**

September 2013

4282 / 28.12.2013

---

Produkt	Firma	Preis	Abgabekat.
---------	-------	-------	------------

Beschreibung	Kleinste Packung	CHF	Rückerstattungskat.
<b>APHENYLBARBIT Streuli Tabl 15 mg</b> N03AA02 Phenobarbital	Streuli Pharma AG Blister 100 Stk	9.05	<b>B</b> SL 10%
<b>APHENYLBARBIT Streuli Tabl 50 mg</b> N03AA02 Phenobarbital	Streuli Pharma AG Blister 20 Stk	6.40	<b>B</b> SL 10%
<b>APHENYLBARBIT Streuli Tabl 100 mg</b> N03AA02 Phenobarbital	Streuli Pharma AG Blister 20 Stk	6.55	<b>B</b> SL 10%