



Luminal®/Luminaletten®

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Luminal®, 100 mg/Tablette
Luminaletten®, 15 mg/Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Luminal®

Eine Tablette enthält 100 mg Phenobarbital.

Luminaletten®

Eine Tablette enthält 15 mg Phenobarbital.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette Luminal® enthält 35,62 mg Lactose-Monohydrat.

Eine Tablette Luminaletten® enthält 40 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Luminal®

Weiß, runde, biplane Tabletten mit Facette. Kreuzkerbe auf der einen Seite und Prägung „DN“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden (jeweils 50 mg Phenobarbital).

Luminaletten®

Weiß, runde, leicht gewölbte Tabletten. Bruchrille auf der einen Seite und Prägung „TC“ auf der anderen Seite. Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

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:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene erhalten zur Epilepsiebehandlung je nach Bedarf 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht und Kinder 3 bis 4 mg/kg Körpergewicht Phenobarbital.

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Bei älteren Patienten ist häufig eine Reduktion der Phenobarbital-Dosis erforderlich. Bei Leberfunktionsstörungen sollte die Initialdosis reduziert werden. Peritonealdialyse macht eine Dosisanpassung erforderlich.

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.

Die Tabletten sind auf zwei Dosen über den Tag verteilt mit etwas Flüssigkeit (ca. ½ Glas Wasser) einzunehmen.

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 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. Es wird empfohlen, die Therapie mit Phenobarbital nicht plötzlich, sondern durch langsame Reduzierung der Dosis abzusetzen.

4.3 Gegenanzeigen

Phenobarbital darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Phenobarbital, andere Barbiturate oder andere Bestandteile des Arzneimittels (s. Zusammensetzung), akuter Alkohol-, Schlafmittel- und Schmerzmittelvergiftung sowie bei Vergiftung durch Anregungsmittel oder dämpfende Psychopharmaka.

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

- bei akuter hepatischer Porphyrie
- bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- bei schweren Herzmuskelschäden
- bei Abhängigkeitserkrankungen in der Vorgeschichte
- bei Atemwegserkrankungen, insbesondere, wenn sie mit Dyspnoe und Obstruktion einhergehen
- bei positiver (Familien-)Anamnese einer affektiven Störung
- an Patienten mit Bewusstseinsstörung.

Hinweis:

Bei der Anwendung von Luminal®/Luminaletten® ist die atemdepressorische Wirkung von Phenobarbital zu beachten.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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®/Luminaletten® die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen.

Während der Behandlung sollte grundsätzlich Alkoholenhaltsamkeit geübt werden.

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®/Luminaletten® bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.8) sofort abgesetzt 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Luminal®/Luminaletten® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe anderer zentral wirkender Arzneimittel (bestimmte Psychopharmaka, Narkotika, Schmerz- und Schlafmittel, Antihistaminika) sowie Alkohol kann Phenobarbital deren Wirkung und deren Nebenwirkungen verstärken. Barbiturate können eine vermehrte Bildung von Enzymen bewirken, die den Abbau einiger Medikamente, z. B. orale Antikoagulantien, Kortikoide, La-

motrigin, Oxcarbazepin, Schilddrüsenhormone, Doxycyclin, Chloramphenicol, Antimycotika vom Azol-Typ, Griseofulvin, orale Kontrazeptiva („Pille“), in der Leber beschleunigen und damit einen Wirkungsverlust herbeiführen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Felbamal und Phenobarbital kann die Plasmakonzentration von Phenobarbital erhöht und die von Felbamal erniedrigt werden.

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. Phenobarbital hingegen führt durch beschleunigte Valproinsäure-Ausscheidung zu einer Wirkungsabschwächung von Valproinsäure.

Von Barbituraten ist bekannt, dass sie die Methotrexat-Toxizität verstärken, die Kortikoidwirkung (Glucocorticoide) vermindern. Phenytoin kann die Plasmakonzentration von Phenobarbital erhöhen. Andererseits kann Phenobarbital die Phenytoin-Konzentration sowohl erhöhen als auch erniedrigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei intrauterin Phenobarbital-exponierten Kindern wurden erhöhte Inzidenzen von Microcephalie, cranialen Dysmorphien, geringerem Geburtsgewicht, verminderter Körperlänge sowie – in einigen Studien – ein erhöhtes Risiko für kardiale Defekte beobachtet. 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.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn einer Behandlung auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden. Luminal®/Luminaletten® dürfen während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. 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®/Luminaletten® unverzichtbar sind, 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 bei Frauen im gebärfähigen Alter und bei Schwangeren eine Kombination mit anderen Antikonvulsiva oder anderen Arzneimitteln möglichst vermieden werden.

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. Pränataldiagnostische Maßnahmen zur Früherkennung von Schädigungen (Ultraschall und α -Fetoproteinbestimmung) werden empfohlen.

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.

Entzugerscheinungen bei Neugeborenen der mit Phenobarbital behandelten Mütter sind beschrieben worden. Sie treten insbesondere dann auf, wenn die Säuglinge nicht gestillt werden. Die Säuglinge sind daher sechs bis sieben Wochen lang pädiatrisch zu überwachen.

Die Behandlung mit Luminal®/Luminaletten® 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.

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 akkumulieren. Daher sind gestillte Säuglinge sorgfältig auf Zeichen einer Sedierung zu überwachen. Gegebenenfalls sollte mit dem Stillen erst nach der frühen Neonatalperiode begonnen werden. Die Phenobarbital-Serumkonzentration gestillter Säuglinge sollte 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 gefährliche Tätigkeiten 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

| | |
|---------------|--|
| 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]

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.

Beim Einsatz von Phenobarbital zum Schutz vor generalisierenden tonisch-klonischen



Luminal®/Luminaletten®

Anfällen bei Absencen kann es zu einer Zunahme der Absencen kommen.

Ein abruptes Absetzen nach Langzeitbehandlung kann zum Entzugssyndrom führen.

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Nicht bekannt: Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Oberbauchbeschwerden

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberschäden

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes

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

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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. Der Mechanismus, über den Phenobarbital den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt. Wegen möglicher Beeinflussung des Knochenstoffwechsels sind regelmäßige Kontrollen angezeigt. Ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Barbituraten und dem gelegentlichen Auftreten von Polyfibromatose (Bindegewebsvermehrung) wird diskutiert.

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

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-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Schwindel, Stupor (geistig-körperliche Regulationslosigkeit), 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.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei Barbituratvergiftungen sollte folgendermaßen verfahren werden: Atem- und Kreislaufhilfe, Gifentfernung 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, Hämooperation.

Cave: Adrenalin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika

ATC-Code: N03AA02

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 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 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.

| Substanz | Aufhebung der tonischen Krampfphasen | |
|---------------|--|--|
| | Elektroschock (20 mA, 50 Hz, 1 s) 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) |

Tranquilisierende Wirkung:

Tranquilisierende 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik

Siehe Tabelle auf Seite 4

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 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 |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Plasmakonzentration | |
| antikonvulsiv | 15–25 µg/ml |
| toxisch | ≥ 50 µg/ml |
| T_{max} | |
| p. o. | 6–18 h |
| i. m. | 3–5 h |
| i. v. (Gehirn) | 20–60 min |
| Plasma HWZ (Erwachsene) | 60–150 h |
| Renale Clearance | 10–40 % unverändert |
| Absorption | nach p. o. und i. m. nahezu vollständig |
| Elimination/Tag | 10–20 % |
| Verteilungsvolumen | |
| Erwachsene | 0,66–0,88 l/kg |
| Kinder | 0,56–0,97 l/kg |
| Placentagängigkeit | gut placentagängig |
| Passage der Blut-Hirn-Schranke | gute Penetration ins Hirngewebe |
| Übergang in die Muttermilch | Konzentration in der Muttermilch 10–45 % der mütterlichen Plasmakonzentration |
| Plasmaproteinbindung | 40–60 % |
| Dialysierbarkeit | |
| Hämodialyse | ja |
| Hämoperfusion | ja (etwa Halbierung der Plasmakonzentration in 2 h) |
| Bioverfügbarkeit | 80–100 % |

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
 Gelatine
 Lactose
 Maisstärke
 Stearinsäure
 Hochdisperses Siliciumdioxid (nur Luminal®)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Luminal®/Luminaletten®

Faltschachtel mit Behälter aus braunem Rillenglas und PE-Stopfen.
 Faltschachtel mit Behälter aus PE mit kindergesichertem PP-Stopfen.

Luminal® in Behälter aus braunem Rillenglas ist in Packungen mit 60 [N1] und 90 [N2] Tabletten erhältlich.

Luminal® in Behälter aus PE ist in Packungen mit 50 [N1] und 100 [N2] Tabletten erhältlich.

Luminaletten® in Behälter aus braunem Rillenglas sind in Packungen mit 45, 50 und 95, 100 Tabletten erhältlich.

Luminaletten® in Behälter aus PE sind in Packungen mit 50 und 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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(N)

Luminal®
 3699.98.99

Luminaletten®
 3699.99.99

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.03.1994

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt