

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 40 mg/1 ml oplossing voor injectie
PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 100 mg/1 ml oplossing voor injectie
PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 200 mg/2 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is natriumfenobarbital.

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 40 mg/1 ml: Elke ampul van 1 ml bevat 40 mg natriumfenobarbital.

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 100 mg/1 ml: Elke ampul van 1 ml bevat 100 mg natriumfenobarbital.

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 200 mg/2 ml: Elke ampul van 2 ml bevat 200 mg natriumfenobarbital.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml oplossing bevat 0,1 ml ethanol 96 % V/V en 0,68 ml propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (*Injectie*).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van status epilepticus bij volwassenen en kinderen als de benzodiazepines en/of fenytoïne niet het verwachte effect geven.
- Tijdelijke behandeling van epilepsie bij volwassenen en kinderen om de orale behandeling te vervangen als orale inname niet mogelijk is:
 - Gegeneraliseerde epilepsie: clonische, tonische, tonisch-clonische aanvallen.
 - Partiële epilepsie: partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.
- Spoedbehandeling van een epileptische aanval via intraveneuze weg.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering zal individueel voor elke patiënt aangepast worden. De aanbevelingen zijn de volgende:

Volwassenen:

- Status epilepticus: 200 - 600 mg per dag. De maximale werking treedt pas 30 minuten na de toediening op.
- Behandeling om de orale toediening te vervangen: 1 - 3 mg/kg lichaamsgewicht in twee toedieningen per dag.
- Epileptische aanval: 100 - 200 mg via TRAGE IV toediening, te herhalen indien nodig tot een maximale dosis van 600 mg per 24 uur.

Pediatrische patiënten:

- Status epilepticus: startdosis van 20 mg/kg, gevolgd door een dosis van 2,5 tot 5 mg/kg/dag (in 2 toedieningen). De maximale werking treedt pas 30 minuten na de toediening op.
- Behandeling om de orale toediening te vervangen: 2,5 – 5 mg/kg lichaamsgewicht in 2 toedieningen per dag.
- Epileptische aanval: 15 - 20 mg/kg lichaamsgewicht via IV toediening in 10 tot 15 minuten.

Wijze van toediening

Bestemd voor intramusculaire of, in uitzonderlijke gevallen, voor trage intraveneuze toediening. De injectiesnelheid bij intraveneuze toediening mag niet sneller dan 50 tot 60 mg per minuut toegediend worden om een ademhalingsdepressie te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor fenobarbital of voor barbituraten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Porfyrie.
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- Ernstige nier- en leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

- De IV toediening van fenobarbital kan een ademhalingsdepressie veroorzaken, in het bijzonder als de bereiding te snel wordt toegediend. Fenobarbital mag niet sneller dan 60 mg/min toegediend worden en reanimatiemateriaal moet onmiddellijk beschikbaar zijn.
- Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van barbituraten aan kinderen en geriatrische patiënten. Bij kinderen kunnen ze hyperactiviteit en prikkelbaarheid veroorzaken en bij bejaarde patiënten een toestand van paradoxale agitatie en verwardheid.
- In geval van absences en myoclonie is fenobarbital niet doeltreffend.
- Fenobarbital kan primaire afhankelijkheid veroorzaken, die al kan optreden vanaf een dagelijkse toediening gedurende enkele weken en niet alleen volgt uit een misbruik van bijzonder hoge doses, maar ook kan optreden bij de toediening van therapeutische doses.
- Mogelijk levensbedreigende huidreacties, zoals het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld tijdens het gebruik van PHENOBARBITAL SODIUM STEROP.
- Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen en moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op huidreacties. Het hoogste risico op het optreden van SJS of TEN is gedurende de eerste weken van de behandeling.
- De behandeling met PHENOBARBITAL SODIUM STEROP dient gestaakt te worden bij het optreden van symptomen of tekenen van SJS of TEN (zoals bijv. progressieve huiduitslag die vaak gepaard gaat met blaarvorming (bulleuze letsels) of letsels van de slijmvliezen). De meest gunstige resultaten bij de behandelen van SJS en TEN worden verkregen door een snelle diagnose en het onmiddellijk staken van alle verdachte geneesmiddelen. Een vroege beëindiging wordt geassocieerd met een betere prognose.
- Indien de patiënt SJS of TEN heeft ontwikkeld na het gebruik van PHENOBARBITAL SODIUM STEROP, dient dit geneesmiddel onder geen enkele voorwaarde opnieuw te worden gebruikt.
- De intraveneuze toediening kan arteriële hypotensie, shock en apneu veroorzaken.
- Dit geneesmiddel bevat 706 mg propyleenglycol per ml.

Gelijktijdige toediening met een substraat van alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan ernstige bijwerkingen teweegbrengen bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld.

Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier of leverfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulus necrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie.

- Dit geneesmiddel bevat 78 mg alcohol (ethanol) per ml.

1 ml van dit geneesmiddel komt overeen met 2 ml bier of 1 ml wijn.

Het is onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel invloed heeft op volwassenen en jongeren. Kinderen merken waarschijnlijk niets van de alcohol in dit geneesmiddel, maar jonge kinderen zouden misschien slaperig kunnen worden.

De alcohol in dit geneesmiddel kan invloed hebben op hoe andere middelen werken.

Als een dosis van 300 mg van dit geneesmiddel (met gebruik van de 40mg/1ml ampullen) wordt toegediend aan een kind van 4 jaar oud dat 15 kg weegt leidt dit tot een blootstelling van 38.8 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 6,5 mg/100 ml.

Ter vergelijking: als een volwassene een glas wijn of 500 ml bier drinkt dan is de BAC waarschijnlijk 50 mg/ml.

Gelijktijdig gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Fenobarbital kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het aan een zwangere vrouw wordt toegediend (zie rubriek 4.6). Prenatale blootstelling aan fenobarbital kan het risico op aangeboren misvormingen verhogen. De omvang van het risico voor de foetus is onbekend wanneer het gebruik van fenobarbital van korte duur is (noodsituaties). Langdurige prenatale blootstelling aan fenobarbital kan het risico op aangeboren misvormingen ongeveer twee- tot drievoudig doen toenemen (zie rubriek 4.6).

Fenobarbital mag niet worden gebruikt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij er een klinische noodzaak bestaat en de vrouw, indien mogelijk, wordt geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus dat gepaard gaat met het gebruik van fenobarbital tijdens de zwangerschap. In noodsituaties moet het risico op schade aan de foetus worden beoordeeld in het licht van het risico op ongecontroleerde aanvallen voor zowel de foetus als de zwangere vrouw.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met fenobarbital en/of gedurende twee maanden na de behandeling indien zij fenobarbital in een noodsituatie hebben gekregen. Als gevolg van enzyminductie kan fenobarbital resulteren in het falen van het therapeutisch effect van hormonale anticonceptiemiddelen (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling met fenobarbital andere anticonceptiemethoden te gebruiken, bijvoorbeeld twee complementaire vormen van anticonceptie waaronder een barrièremethode, een oraal anticonceptiemiddel met hogere doses oestrogenen, of een niet-hormonaal intra-uterien apparaat (zie rubriek 4.5).

Voorzorgen bij gebruik

- Vóór de toediening moet nagegaan worden of er geen overgevoeligheid is voor barbituraten. Stopzetten van de toediening bij overgevoeligheidsreacties, huid- of leveraantasting. U moet absoluut snel kunnen beschikken over reanimatiemateriaal om een apneu te kunnen behandelen.
- De dosering moet eventueel verlaagd worden bij patiënten met nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie (biologische controle want risico op hepatische encefalopathie), bij bejaarde patiënten en alcoholverslaafden.
- De absorptie van alcoholhoudende dranken wordt sterk afgeraden tijdens de behandeling (wederzijdse versterking).
- Bij kinderen die langdurig met fenobarbital behandeld moeten worden, is toediening van een profylactische behandeling tegen rachitis aangewezen.
- Na langdurige toediening (langer dan een week) van PHENOBARBITAL SODIUM STEROP moet de behandeling stopgezet worden door de dosis geleidelijk aan te verlagen. Er moet rekening gehouden worden met mogelijke, tijdelijke ontwenningssverschijnselen. Het plots stopzetten van de behandeling kan epileptische aanvallen en status epilepticus veroorzaken, vooral bij een bijkomend alcoholisme.
- Intra-arteriële injectie vermijden.
- Subcutane of extravasculaire injectie vermijden want dit kan ernstige weefselnecrose veroorzaken.
- Over het algemeen bestaat er een risico op irritatie of necrose op de injectieplaats bij te snelle toediening of bij injectie van een te groot volume. Om het risico op tromboflebitis te verminderen, is het aanbevolen om elke 24 uur van injectieplaats te veranderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Interactie met fenobarbital:

Geneesmiddel of geneesmiddelgroep	Belangrijkste interacties
Coumarine-anticoagulantia	Verminderde bloedverdunnende werking (enzyminductie). De dosis warfarine moet verhoogd worden (gemiddeld met 25%, maar tot 50% meer) naargelang de coagulatietesten. Omgekeerd kan het stopzetten van fenobarbital een bloeding veroorzaken.
Orale contraceptiva (oestroprogestagenen)	Verminderde contraceptieve werking en risico op een zwangerschap. De dagelijkse dosis ethinylestradiol moet verhoogd worden (tot 80 à 100 µg/dag) of een andere contraceptieve methode moet gebruikt worden.
Corticosteroïden	Verminderde werking van de corticosteroïden □ de doses ervan moeten verhoogd worden.
Tricyclische antidepressiva	De tricyclische antidepressiva verminderen de convulsieve drempelwaarde, terwijl fenobarbital de werking van de tricyclische antidepressiva kan verminderen, waardoor in het bijzonder de bloedspiegel verlaagd wordt.
Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken en alcohol	Risico op toename van de onderdrukkende werking op het CZS (met de neuroleptica, MAO-remmers, ...).
HIV-antiproteasen: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir	Risico op vermindering van de werking van deze geneesmiddelen ten gevolge van de

	enzyminducerende werking van fenobarbital.
Calciumantagonisten	De bloedspiegel van verapamil, felodipine en nimodipine wordt verlaagd door fenobarbital.
Lamotrigine	Eén geval van bloeddyscrasie gemeld.
Paracetamol	Risico op levertoxiciteit, te wijten aan de enzyminducerende werking van fenobarbital (vooral bij langdurig of overmatig gebruik van paracetamol)

Mogelijke interacties: verminderde werking van volgende substanties:

Valproïnezuur, alprenolol, chloramfenicol, clozapine, cyclosporine, digitoxine, doxycycline, griseofulvine, methadon, methotrexaat, metoprolol, metronidazol, paroxetine, propafenon, propranolol, kinidine, teniposide, theofylline.

Patiënten die gelijktijdig met valproaat en fenobarbital worden behandeld, moeten gecontroleerd worden op tekenen van hyperammoniëmie. In de helft van de gemelde gevallen was hyperammoniëmie asymptomatisch en leidt het niet noodzakelijkerwijs tot klinische encefalopathie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met fenobarbital en/of gedurende twee maanden na de behandeling indien zij fenobarbital in een noodsituatie hebben gekregen. Als gevolg van enzyminductie kan fenobarbital resulteren in het falen van het therapeutisch effect van hormonale anticonceptiemiddelen (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling met fenobarbital andere anticonceptiemethoden te gebruiken, bijvoorbeeld twee complementaire vormen van anticonceptie waaronder een barrièremethode, een oraal anticonceptiemiddel met hogere doses oestrogeen, of een niet-hormonaal intra-uterien apparaat (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Fenobarbital passeert de placenta bij de mens. Uit onderzoek bij dieren (literatuurgegevens) blijkt reproductietoxiciteit bij knaagdieren (zie rubriek 5.3).

Prenatale blootstelling aan fenobarbital kan het risico op aangeboren misvormingen verhogen. Fenobarbital in monotherapie wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op belangrijke aangeboren misvormingen, waaronder gespleten lip en gehemelte en cardiovasculaire misvormingen. Er zijn ook andere misvormingen gemeld waarbij diverse lichaamssystemen betrokken zijn, waaronder gevallen van hypospadie, dysmorphe gelaatskenmerken, neuraalbuisdefecten, craniofaciale dysmorfie (microcefalie) en digitale afwijkingen. De omvang van het risico voor de foetus is onbekend wanneer het gebruik van fenobarbital van korte duur is (noodsituaties). Langdurige prenatale blootstelling aan fenobarbital kan het risico op aangeboren misvormingen ongeveer twee- tot drievoudig verhogen (zie rubriek 4.6).

Gegevens uit registeronderzoek wijzen op een verhoogd risico op zuigelingen die klein geboren worden voor de duur van de zwangerschap of met een verminderde lichaamslengte, vergeleken met lamotrigine in monotherapie.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen (vertragingen in de ontwikkeling als gevolg van stoornissen in de hersenontwikkeling) zijn gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan fenobarbital zijn blootgesteld. Onderzoeken naar het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen blijven tegenstrijdig.

Fenobarbital mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij er een klinische noodzaak is en de vrouw, indien mogelijk, wordt gewezen op het risico op mogelijke schade aan de foetus.

Bij gebruik in het derde trimester van de zwangerschap kunnen bij de pasgeborene ontwenningsverschijnselen optreden, waaronder sedatie, hypotonie en zuigstoornissen.

Fenobarbital (en/of fenytoïne) veroorzaakt een tekort aan foliumzuur dat aan de oorsprong kan liggen van neuraalbuisdefecten. Het is bijgevolg noodzakelijk om aan een zwangere vrouw die met fenobarbital behandeld wordt foliumzuur voor te schrijven aan een dosering 4 mg/dag (zie rubriek 4.8).

Borstvoeding

Fenobarbital moet met voorzichtigheid gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven. Fenobarbital wordt in de moedermelk uitgescheiden en er kunnen mogelijk effecten optreden bij pasgeboren baby's/zuigelingen.

Vrouwen die fenobarbital nemen gedurende de borstvoeding, vooral zij die met hoge doses behandeld worden, moeten geïnformeerd worden dat ze moeten nagaan of hun baby tekenen van sedatie vertoont. De fenobarbitalspiegel bij de baby moet ook gemonitord worden om toxische concentraties te vermijden.

Bijgevolg mag fenobarbital tijdens de borstvoeding enkel toegediend worden als de voordelen van de behandeling opwegen tegen een mogelijk risico voor de pasgeborene/zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van fenobarbital op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fenobarbital veroorzaakt een sterke sedatie. Tijdens de behandeling met fenobarbital mag geen voertuig bestuurd worden of machines bediend worden.

4.8 Bijwerkingen

Mogelijke bijwerkingen van fenobarbital worden hieronder gepresenteerd en per orgaansysteem en naargelang hun frequentie ingedeeld. De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Bloed folaat verlaagd, anemie megaloblastair en lymfocytose. Leukocytose.	Soms
	Agranulocytose en trombocytopenie.	Zelden
Endocriene aandoeningen	Seksuele disfunctie (verminderd libido, erectiele disfunctie).	Zeer vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vitamine-D-deficiëntie.	Soms
	Rachitis en osteomalacie.	Zelden

Zenuwstelselaandoeningen	Sedatie en vermoeidheid (somnolentie, veranderd bewustzijn, bradyfrenie), duizeligheid, hoofdpijn, cognitieve aandoening, verwarde toestand, agitatie**	Zeer vaak
	Hyperkinesie, ataxie, verminderd bewustzijn, nachtmerrie, zenuwachtigheid, psychische stoornis, hallucinatie, insomnia, angst, nystagmus, abnormaal denken, stemmingswisselingen, beoordelingsvermogen verminderd, geheugen vermindering en fijnmotoriekdisfunctie, ftofobie.	Soms
Hartaandoeningen	Bradycardie, vasodilatatie, hypotensie*, syncope.	Soms
	Cardiovasculaire insufficiëntie geassocieerd met een val van de bloeddruk die kan evolueren tot shock.	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademhalingsdepressie, apneu, laryngeale dyskinesie en bronchospasmen. Na IV injectie en in het bijzonder als de dosis te snel werd toegediend (zie rubriek 4.4).	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, diarree, constipatie, dyspepsie.	Soms
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctie afwijkend, hepatitis, lymfadenopathie.	Soms
	Toxische hepatitis en geelzucht.	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Blaren (<i>bullae</i>) bij patiënten met overdosering van barbituraten, bindweefselaandoening.	Zeer vaak
	Injectieplaatsreactie, gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, overgevoeligheidsreacties zoals angiodermatitis en rash.	Soms
	Ernstige bijwerkingen van de huid: exfoliatieve dermatitis, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4). Pemphigus.	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Dupuytren-contractuur, plantaire fasciale fibromatosis, ziekte van Peyronie, fibroom en artralgie.	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts en stemmingswisselingen te wijten aan menstruaties.	Soms
	Overgevoeligheid voor anticonvulsiva.	Zelden
	Kruisgevoeligheidsreactie tussen fenobarbital, fenytoïne, primidone en carbamazepine.	Zelden

*Hypotensie is gewoonlijk te wijten aan de toedieningssnelheid bij IV toediening (zie rubriek 4.4).

**Bij kinderen en bejaarde patiënten kunnen vaak toestanden van paradoxale agitatie optreden.

Er zijn gevallen gemeld van verminderde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en breuken bij patiënten die langdurige behandeld zijn met fenobarbital. Het mechanisme waardoor fenobarbital het botmetabolisme beïnvloedt is niet geïdentificeerd.

Overgevoeligheidssyndroom voor anticonvulsiva: multisystemische overgevoeligheidsreacties met meestal koorts, huidruptie, eosinofilie en leveraantasting werden gemeld.

Omwille van het bestaan van zeldzame gevallen van kruisreacties tussen fenobarbital, fenytoïne, primidone en carbamazepine is voorzichtigheid geboden bij het vervangen van fenobarbital door één van deze geneesmiddelen.

Het plots stopzetten van een langdurige behandeling kan een ontwenningssyndroom veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie.

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van een intoxicatie zijn: een depressie van het CZS die gaat van slaperigheid tot coma, ademhalingsdepressie en circulatoire stilstand (vasodilatatie en verminderde hartcontractiliteit), misselijkheid, braken, hoofdpijn, obnubilatie, mentale verwardheid, zelfs coma gepaard gaande met een kenmerkend neurovegetatief syndroom (onregelmatige bradypneu, tracheobronchiale obstructie, arteriële hypotensie), ataxie, dysartrie, afname van de peesreflexen, nystagmus, hypothermie en blazen (huidblaasjes). Complicaties zoals longontsteking door aspiratie en rhabdomyolyse zijn mogelijk.

Behandeling

De te volgen procedure bij een intoxicatie door barbituraten is de volgende: controle van de ademhaling, van de circulatie, van het bewustzijn en van de temperatuur. Indien nodig, ondersteunende behandeling.

De maatregel voor secundaire decontaminatie bestaat uit het verhogen van de eliminatie door herhaalde toediening van actieve kool (0,5 g/kg lichaamsgewicht per uur, toegediend elke 2–4 u waarbij de darmmotiliteit regelmatig gecontroleerd moet worden). Als alternatief of in combinatie met de herhaalde toediening van actieve kool verhoogt een alkalinisatie van de urine tot een pH 8 de excretie van fenobarbital.

Andere maatregelen: hemodialyse, hemoperfusie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Barbituraten: anticonvulsivum, verdovingsmiddel.

ATC-code: N03A-A02

Fenobarbital oefent een anticonvulsieve en een sederende tot hypnotische (naargelang de dosis) werking uit. De grote remming van de hersenfuncties wordt geïnduceerd doordat de Cl-ionkanalen langer geopend zijn ter hoogte van de postsynaptische neuronale membranen. De hyperpolarisatie van de membraan die hieruit volgt, remt de geleiding van zenuwimpuls. De substantie stimuleert de microsomale leverenzymen en versnelt zo de afbraak van talrijke geneesmiddelen, maar ook van endogene substanties, zoals van bilirubine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na parenterale toediening wordt de plasmapijk, zowel bij kinderen als bij volwassenen, sneller bereikt dan voor dezelfde dosis die oraal werd toegediend (in ongeveer 4 uur).

Na IM toediening is de absorptie praktisch 100% en de werking blijft gedurende 4 - 6 uur aanhouden. De activiteit van fenobarbital uit zich binnen ongeveer 15 tot 45 minuten.

Na IV toediening treedt de werking binnen 5 minuten op en bereikt haar maximum binnen 30 minuten.

Distributie

De binding aan plasma-eiwitten bedraagt 20 – 45 %.

Fenobarbital heeft een lange plasmahalfwaardetijd van 2 - 6 dagen. Deze halfwaardetijd is langer bij de pasgeborene en verminderd tot 65 – 70 u bij kinderen.

Het distributievolume bij volwassenen bedraagt 0,66 tot 0,88 l/kg en bij kinderen 0,56 tot 0,97 l/kg.

Fenobarbital verspreidt zich in het hele lichaam, in het bijzonder in de hersenen omwille van zijn vetoplosbaarheid. Hij gaat door de placentabarière en gaat over in de moedermelk.

Biotransformatie

Fenobarbital wordt geëlimineerd door de combinatie van een excretie via de nieren in ongewijzigde vorm (25 %), de vorming van een N-glycoside (25 %) en een oxidatie door de cytochromen P450 2C9 en 2C19 (~25%). Beide cytochromen zijn onderhevig aan een genetisch polymorfisme.

Eliminatie

Fenobarbital wordt gedeeltelijk geëlimineerd (voor ongeveer 75 %) door metabolisatie ter hoogte van de lever en een inactief hydroxylderivaat, dat vervolgens glucuro- of sulfogeconjugeerd wordt; ongeveer 25 % wordt onveranderd geëlimineerd via de nieren (des te meer als de urine alkalisch is). Op hun beurt worden de metabolieten via de nieren of de lever uitgescheiden.

Kinetiek voor bepaalde patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie wordt de eliminatie sterk vertraagd, de toegediende dosis moet dus verlaagd worden.

Levercirrose

Bij levercirrose stijgt de halfwaardetijd tot 4–8 dagen. Een alkalische reactie van de urine vermindert de tubulaire resorptie wat de eliminatie via de nieren versnelt (ondersteunende maatregel bij intoxicatie met fenobarbital).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In gepubliceerde studies zijn teratogene effecten (morfologische afwijkingen) gemeld bij knaagdieren die aan fenobarbital zijn blootgesteld. Gespleten gehemelte wordt consequent

gerapporteerd in alle preklinische studies, maar ook andere misvormingen worden gerapporteerd (bv. navelbreuk, spina bifida, exencefalie, omfalocoele plus vergroeide ribben) in afzonderlijke studies of soorten.

Hoewel de gegevens uit de gepubliceerde studies inconsistent zijn, werd fenobarbital dat tijdens de dracht of de vroege postnatale periode aan ratten/muizen werd toegediend, in verband gebracht met nadelige effecten op de neurologische ontwikkeling, waaronder veranderingen in de locomotorische activiteit, cognitie en leerpatronen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol 96 % V/V.

Propyleenglycol.

Zoutzuur.

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of oplossingen voor perfusie omwille van het risico op neerslag.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende ampul

3 jaar.

Na opening van de ampul

Dit geneesmiddel bevat geen antimicrobiële bewaarmiddelen en moet direct na het openen van de ampul worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampullen type I van 1 ml en van 2 ml.

Doos met 3, 10, 50 en 100 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing niet gebruiken als ze niet helder is of deeltjes of een neerslag bevat.

Bij een perfusie zullen de oplossing met het geneesmiddel en het perfusiemateriaal gedurende de volledige duur van de perfusie in aseptische omstandigheden bewaard worden zoals voorgeschreven door de aanbevelingen van goede klinische praktijken. Volgens de goede klinische praktijken moet elke bereide geneesmiddelenoplossing binnen 24 uur gebruikt worden. Op het einde van de perfusieprocedure moeten elke hoeveelheid geneesmiddelenoplossing en al het perfusiemateriaal met deze oplossing weggegooid worden in overeenstemming met de van kracht zijnde wetgeving.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires STEROP NV, Scheutlaan 46-50, 1070 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 40 mg/1 ml: BE545146

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 100 mg/1 ml: BE545155

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP 200 mg/2 ml: BE545164

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/06/1974

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025

Goedkeuringsdatum van de tekst: 07/2025