

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GARDENAL 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet GARDENAL bevat 100 mg fenobarbital.

Hulpstof met bekend effect: tarwezetmeel (bevat gluten) (zie rubriek 4.4)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ronde, witte, niet-deelbare tabletten met de bedrukking "GARDENAL" op één zijde en "100" op de andere zijde.

Oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Grand mal, focale epilepsie en, in combinatie met een specifieke behandeling, petit mal.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De tabletten van 100 mg zijn niet geschikt voor pediatrisch gebruik. Zij zijn voorbehouden voor gebruik bij volwassenen.

De dosis moet worden verminderd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, bij bejaarde patiënten en in geval van alcoholabusus.

Barbituraten kunnen fysieke en psychische afhankelijkheid veroorzaken. Het stopzetten van de behandeling moet altijd geleidelijk gebeuren om een dervingssyndroom (delirium, convulsies) te vermijden.

De aanvangsdosis bedraagt 2 tot 3 mg/kg/dag.

De gebruikelijke dosis bedraagt 100 tot 200 mg/dag in één enkele inname 's avonds of in twee innamen. De eerste dagen van de behandeling mag 400 mg worden toegediend om sneller een doeltreffende plasmaconcentratie te bereiken. Deze ligt doorgaans tussen 10 en 25 mg/l (40 en 100 µmol/l) en mag niet meer dan 40 mg/l (160 µmol/l) bedragen. De afname gebeurt doorgaans 's ochtends.

Een plotse stopzetting of zelfs een te snelle vermindering van de dosis kan een convulsieve aanval uitlokken. Indien de posologie moet verminderd worden, moet dit op zeer geleidelijke wijze gebeuren. De maximale dagelijkse dosis bedraagt 800 mg (400 mg per toediening).

De combinatie met een ander anticonvulsivum vereist een controle van de plasmaconcentraties van dit laatste middel wegens de mogelijke interferentie met het metabolisme.

Het overschakelen op een ander anticonvulsivum vereist het initiële behoud en vervolgens een geleidelijke vermindering van de dosissen fenobarbital, terwijl stijgende dosissen van het andere anticonvulsivum worden toegediend om een controle van de crisissen te behouden.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Porfyrie.
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- Antecedenten van overgevoeligheid voor barbituraten of voor één van de excipiëntia.
- Ernstige insufficiëntie van de nieren en de lever.

Aangezien het product alleen beschikbaar is in tabletten van 100 mg, mag het niet bij kinderen worden gebruikt.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het plotse stopzetten van de behandeling moet worden vermeden: bij doeltreffende anti-epileptische dosissen is er een gevaar voor convulsieve aanvallen en een toestand van status epilepticus, vooral in geval van bijkomend abusief gebruik van alcohol. De derving kan worden uitgevoerd met behulp van benzodiazepinen.

Het drinken van alcoholische dranken wordt tijdens de behandeling formeel afgeraden (wederzijdse potentiëring). Dit geldt ook voor sedativa, hypnotica, analgetica, neuroleptica en tranquilizers.

In geval van nier- of leverinsufficiëntie moet de dosis eventueel verminderd worden. Het optreden van tolerantie betreft de verschillende effecten van barbituraten, maar niet hun toxiciteit.

Gezien de mogelijkheid tot stoornissen in het metabolisme van calcium en vitamine D en osteomalacie, kan het dagelijks toedienen van kleine hoeveelheden vitamine D helpen om de biochemische veranderingen en klinische stoornissen te corrigeren die tijdens een behandeling met fenobarbital kunnen optreden.

Fenobarbital kan leiden tot afhankelijkheid, het langdurig gebruik moet uitzonderlijk blijven.

Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten behandeld met anti-epileptica en dit voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies over anti-epileptica heeft een licht verhoogd risico op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met fenobarbital niet uit. Patiënten dienen daarom te worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en een geëigende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) dient geadviseerd te worden medische hulp te vragen bij het verschijnen van tekenen die wijzen op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's): ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DESS) en acute veralgemeende eczematuze pustula (AGEP) werden gemeld in verband met Gardenal-behandeling.

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de tekenen en symptomen van ernstige huidmanifestaties en nauwlettend worden gecontroleerd.

De behandeling dient te worden gestaakt bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosalaesies of welke andere tekenen van overgevoeligheid van de huid dan ook.

Behandeling met fenobarbital moet worden onderbroken als tekenen van overgevoeligheid of leverfunctiestoornis worden waargenomen.

Het risico op het optreden van SJS of TEN is het hoogst tijdens de eerste weken van de behandeling.

De beste resultaten bij de behandeling van SJS en TEN worden verkregen bij vroegtijdige diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk verdacht geneesmiddel. Vroegtijdige stopzetting is geassocieerd met een betere prognose.

Als de patiënt SJS of TEN heeft ontwikkeld bij het gebruik van Gardenal, mag Gardenal nooit meer opnieuw gebruikt worden bij deze patiënt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Fenobarbital kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Prenatale blootstelling aan fenobarbital kan het risico op congenitale misvormingen ongeveer 2 tot 3 keer verhogen (zie rubriek 4.6).

Fenobarbital mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de risico's na overweging van andere geschikte behandelingsopties. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten volledig worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus als ze tijdens de zwangerschap fenobarbital gebruiken.

Voordat de behandeling met fenobarbital wordt gestart, moet bij vrouwen die zwanger kunnen worden een zwangerschapstest worden overwogen om zwangerschap uit te sluiten.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten uiterst effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis. Door enzyminductie kan fenobarbital leiden tot falen van het therapeutische effect van orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om andere anticonceptiemethoden te gebruiken (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, moeten worden geadviseerd om vooraf met hun arts te overleggen, zodat er adequate begeleiding kan worden geboden en geschikte andere behandelingsopties, waaronder stopzetting met fenobarbital, kunnen worden besproken vóór de conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze zwanger worden of denken dat ze zwanger zijn tijdens de behandeling met fenobarbital.

Dit middel bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid gluten (uit tarwezetmeel) en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken als u coeliakie heeft.

Eén tablet bevat niet meer dan 100 microgram gluten.

Als u allergisch bent voor tarwe (anders dan coeliakie) dient u dit middel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wisselwerkingen met andere geneesmiddelen:

Barbituraten kunnen het metabolisme van de volgende stoffen verhogen (en dus in het algemeen hun effecten verminderen):

- Orale anticonceptiva.
- Bepaalde benzodiazepines zoals clonazepam of oxazepam.
- Bepaalde antihypertensiva zoals diltiazem, felodipine, nimodipine, guanfacine of verapamil.
- Bepaalde anti-aritmica zoals disopyramide of propafenon.
- Bepaalde fenothiazines (o.m. chloorpromazine, promethazine of thioridazine) en verwante stoffen. Omgekeerd interageren sommige fenothiazines met anticonvulsieve stoffen door de convulsiedrempel te verlagen.
- Lamotrigine.
- De antivirale geneesmiddelen zoals indinavir of saquinavir.
- Doxyciline.
- Itraconazol.
- Losartan.
- Metronidazole.
- Paroxetine.
- Fenylbutazon.
- Teniposide.
- Tretinoïne.
- Sommige neuroleptica zoals clozapine, haloperidol of thioridazine: De verhoging van de metabolisering van clozapine door fenobarbital heeft een daling van de plasmaspiegels van clozapine en een verergering van de psychose tot gevolg. Als een behandeling met fenobarbital onontbeerlijk blijkt bij een psychotisch patiënt die gestabiliseerd wordt met clozapine, moet de patiënt onder nauw toezicht staan om elk teken van verergering van de psychose op te sporen. Indien nodig kan de clozapinedosis voorzichtig worden verhoogd in functie van de psychotische symptomen. Omgekeerd moet bij het stoppen van de behandeling met fenobarbital rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een aanzienlijke stijging van de plasmaspiegels van clozapine.
- Venlafaxine: Deze interactie is, hoewel theoretisch mogelijk, nog niet gerapporteerd in klinische studies.

Tricyclische antidepressiva kunnen eveneens de doeltreffendheid van barbituraten verminderen (en aldus convulsieve aanvallen bespoedigen) of integendeel hun ongewenste effecten potentialiseren.

In geval van gelijktijdige toediening van methoxyfluraan kan de door barbituraten veroorzaakte inductie van de microsomiale enzymen de vorming van toxische metabolieten verhogen en aldus ook de nefrotoxiciteit van methoxyfluraan verhogen. Als de combinatie niet kan worden vermeden, is nauwlettend toezicht op de nierfunctie vereist.

De inductie van de microsomiale leverenzymen door fenobarbital kan het metabolisme van sevofluraan verhogen, met als gevolg een stijging van de plasmaspiegels van anorganische fluorverbindingen. In geval van associatie is nauwlettend toezicht op de patiënt aanbevolen en kan een aanpassing van de dosering van sevofluraan noodzakelijk blijken.

Felbamaat kan, waarschijnlijk door een vermindering van het metabolisme van fenobarbital, leiden tot een verhoging van de felbamaat-plasmaspiegels, met orthostatische hypotensie en spasticiteit ter hoogte van de onderste ledematen als symptomen. Een aanpassing van de fenobarbitaldosis kan nuttig blijken bij het instellen of het stoppen van de behandeling met felbamaat.

De gelijktijdige toediening van valproïnezuur en fenobarbital kan resulteren in een daling van de fenobarbitalklaring en dus een stijging van zijn serumspiegels, met als mogelijk gevolg een stijging van zijn toxiciteit. Een verlaging van de fenobarbitaldosis kan noodzakelijk zijn in geval van combinatie. Omgekeerd kan ook een significante daling van de valproïnezuurconcentraties worden vastgesteld, met als gevolg een daling van de doeltreffendheid ervan.

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.

Schildklierhormonen: risico op klinische hypothyroïdie bij hypothyroïde patiënten door verhoging van het katabolisme van T3 en T4. Controle van de T3 en T4 concentraties en, indien nodig, aanpassing van de posologie van de schildklierhormonen tijdens en na het stopzetten van de behandeling met de inductor.

Een daling van het metabolisme van fenobarbital en dus een stijging van zijn plasmaspiegels, gepaard gaand met zware vermoeidheid en lethargie, werden eveneens gemeld na het instellen van een gelijktijdige behandeling met interferon. Er is aangetoond dat interferon de activiteit van het cytochroom P-450 inhibeert, hetgeen de bereikte toxische fenobarbitalconcentraties zou kunnen verklaren.

Een verminderde eliminatie en dus een toename van de halfwaardetijd, met als gevolg een stijging van de serumspiegels van fenobarbital, werden eveneens gerapporteerd bij gelijktijdige toediening van een griepvaccin. Het waarschijnlijke mechanisme van deze interactie zou bestaan in een daling, door het griepvaccin, van de leverenzymactiviteit die verantwoordelijk is voor de metabolisering van fenobarbital. Maar dat bleek zonder klinisch gevolg.

De gelijktijdige toediening van monoamineoxydase-inhibitoren (MAOI's) kan leiden tot hypotensie en tot een verergering van de deprimerende effecten van de barbituraten op het centrale zenuwstelsel en het ademhalingsstelsel, met symptomen zoals sedatie, lethargie en spraakstoornissen. Het werkingsmechanisme van deze potentialisering is nog niet volledig opgehelderd, maar het heeft er de schijn van dat de MAOI's ook de enzymen blokkeren die een rol spelen in de inactivering van andere actieve stoffen.

In geval van gelijktijdige toediening is nauwlettend toezicht op de patiënt onontbeerlijk om elk teken van depressie van het centrale zenuwstelsel vroegtijdig te detecteren en de doses dienovereenkomstig aan te passen.

Cholestyramine kan fenobarbital adsorberen en dus de resorptie ervan verminderen of vertragen in geval van gelijktijdige toediening. Fenobarbital moet dus ten minste één uur voor of 4 tot 6 uur na cholestyramine worden toegediend.

Hoge doses foliumzuur kunnen, door een nog niet opgehelderd mechanisme, het anti-epileptisch effect van fenobarbital verminderen, met als gevolg een toename van de frequentie van de epilepsieaanvallen.

Rifampicine, dat eveneens een enzyminductor van het cytochroom P-450 is, verhoogt de metabolisering van fenobarbital en doet aldus de serumspiegels en dus de doeltreffendheid van fenobarbital dalen, zodat een aanpassing van de dosering noodzakelijk kan blijken in geval van gelijktijdige toediening.

Orale anticoagulantia: vermindering van het effect van de orale anticoagulant (door verhoging van zijn metabolisme in de lever). Meer frequent controleren van het prothrombinegehalte en controle van de INR. Aanpassen van de posologie van de orale anticoagulant tijdens en tot 8 dagen na de behandeling met fenobarbital.

Ciclosporine, tacrolimus (door extrapolatie van rifampicine): daling van de plasmaspiegels van de immunosuppressor en daling van zijn doeltreffendheid door een verhoging van zijn metabolisme in de lever. Verhoging van de posologie van de immunosuppressor met controle van de plasmaconcentraties. Verminderen van de posologie bij het stoppen met de inductor.

Corticoïden (gluco, mineralo, oraal gebruik): daling van de plasmaconcentraties en van de doeltreffendheid van de corticoïden door een verhoging van hun levermetabolisme. De gevolgen zijn vooral belangrijk bij patiënten met de ziekte van Addison die behandeld worden met hydrocortisone en in geval van transplantatie. Klinische en biologische controle: aanpassing van de posologie van de corticoïden tijdens en na het stoppen van de behandeling met de inductor.

Digitoxine: daling van de plasmaconcentraties en van de doeltreffendheid van digitoxine (door verhoging van zijn metabolisme in de lever). Klinische controle, ECG en eventueel controle van de digitoxinemie. Indien nodig, aanpassen van de posologie van digitoxine tijdens de associatie en na het stoppen met fenobarbital, ofwel digoxine, dat minder door de lever gemetaboliseerd wordt, verkiezen.

Kinidine: daling van de plasmaconcentraties en van de doeltreffendheid van de kinidines door een verhoging van het levermetabolisme. Klinische controle, ECG en controle van de plasmaconcentraties; indien nodig, aanpassen van de posologie van het anti-aritmicum tijdens en na het stoppen van de behandeling met de inductor.

Metoprolol, propranolol (beta-blokkers): daling van de plasmaconcentraties van deze beta-blokkers met vermindering van hun klinische doeltreffendheid (versnelling van hun metabolisme door de lever). Er rekening mee houden dat de uitscheiding van deze beta-blokkers voornamelijk gebeurt door biotransformatie in de lever.

Fenytoïne: in geval van een voorafgaande behandeling met fenobarbital en aansluitend met fenytoïne, verhoging van de fenobarbital plasmaconcentraties die kan leiden tot tekenen van toxiciteit (inhibitie van het metabolisme door competitie). In geval van een voorafgaande behandeling met fenobarbital en aansluitend met fenytoïne, onvoorspelbare variaties:

- de plasmaconcentraties van fenytoïne zijn vaak gedaald (verhoging van het metabolisme) zonder dat deze daling een ongunstig effect op de anti-convulsieve activiteit heeft. Bij het stoppen van fenobarbital mogelijkheid tot toxische effecten van fenytoïne;
- soms kunnen de fenytoïne concentraties verhoogd zijn (inhibitie van het metabolisme door competitie).

Cenobamaat: In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van cenobamaat 200 mg/dag en fenobarbital 90 mg/dag niet tot klinisch significante veranderingen in de blootstelling aan cenobamaat, maar wel tot een verhoogde blootstelling aan fenobarbital (C_{max} met 34% en AUC met 37%). Dosisaanpassing van cenobamaat is niet nodig. De concentratie van fenobarbital moet worden gecontroleerd tijdens de titratie van cenobamaat, en op basis van de individuele respons kan het nodig zijn de dosis fenobarbital te verlagen.

Interacties met alcohol

De patiënten moeten ervoor gewaarschuwd worden dat de gelijktijdige inname van het barbituraat en alcohol zal leiden tot een verscherping of een verlenging van de depressie van het centrale zenuwstelsel en kan leiden tot een ademhalingsdepressie. Deze combinatie zal dus de waakzaamheid van de patiënt doen afnemen en bijgevolg ook zijn geschiktheid om een voertuig te besturen of gevaarlijke machines te gebruiken.

Bovendien kan het ineen keer innemen van te grote hoeveelheden alcohol de plasmaspiegels van de barbituraten verhogen, terwijl chronische alcoholinname de plasmaspiegels van de barbituraten kan doen dalen.

Interacties met laboratoriumtests

LDH-test: er is gemeld dat therapeutische fenobarbitalconcentraties interfereren met continue LDH-meting volgens de methode die L-lactaat als substraat gebruikt.

Wanneer pentobarbital wordt gedoseerd volgens de "Emit-Tox[®]"-methode, bestaat de mogelijkheid van significante kruisreactiviteit met fenobarbital, secobarbital en butobarbital, met als mogelijk gevolg een valse stijging van de pentobarbitalconcentraties.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie:

Fenobarbital mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de risico's na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsopties.

Voordat de behandeling met fenobarbital wordt gestart, moet bij vrouwen die zwanger kunnen worden een zwangerschapstest worden overwogen om zwangerschap uit te sluiten.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten uiterst effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met fenobarbital en gedurende 2 maanden na de laatste dosis. Door enzyminductie kan fenobarbital leiden tot falen van het therapeutische effect van orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om andere anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens de behandeling met fenobarbital, bijv. twee complementaire vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode, orale anticonceptie die hogere doses oestrogeen bevat, of een niethormonaal spiraaltje (zie rubriek 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over en inzicht krijgen in het risico op mogelijke schade aan de foetus door fenobarbitalgebruik tijdens de zwangerschap en het belang van het plannen van een zwangerschap.

Vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden, moeten worden geadviseerd om vooraf met hun arts te overleggen, zodat er gespecialiseerd medisch advies kan worden geboden en geschikte andere behandelingsopties kunnen worden besproken vóór de conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet.

Anti-epileptica moeten regelmatig opnieuw worden beoordeeld vooral wanneer een vrouw van plan is zwanger te worden.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze zwanger worden of denken dat ze zwanger zijn tijdens de behandeling met fenobarbital.

Zwangerschap

Risico in verband met anti-epileptica in het algemeen

Alle vrouwen die zwanger kunnen worden die anti-epileptica gebruiken en vooral vrouwen die een zwangerschap plannen of die zwanger zijn, moeten gespecialiseerd medisch

advies krijgen over de mogelijke risico's voor de foetus veroorzaakt door zowel epileptische aanvallen als anti-epileptica.

Plotselinge stopzetting van anti-epileptica moet worden vermeden, omdat dit kan leiden tot epileptische aanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Bij de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap heeft, waar mogelijk, monotherapie de voorkeur omdat behandeling met meerdere anti-epileptica in verband kan worden gebracht met een hoger risico op aangeboren misvormingen dan met monotherapie, afhankelijk van de geassocieerde anti-epileptica.

Risico in verband met fenobarbital

Fenobarbital passeert de placenta. Dieronderzoek (literatuurgegevens) toont reproductietoxiciteit aan bij knaagdieren (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit meta-analyse en observationele studies toonden een risico op ernstige misvormingen aan, die ongeveer 2 tot 3 keer hoger waren dan het baselinerisico op ernstige misvormingen in de algemene populatie (dat 2–3% is). Het risico is dosisafhankelijk. Er is echter geen dosis gevonden dat zonder risico is. Fenobarbital monotherapie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige congenitale misvormingen, waaronder gespleten lip en verhemelte en cardiovasculaire misvormingen. Er zijn ook andere misvormingen gemeld met betrekking tot verschillende lichaamsstelsels, waaronder gevallen van hypospadie, faciale dysmorphie, effecten op de neurale buis, craniofaciale dysmorphie (microcefalie) en afwijkingen van handen en voeten.

Gegevens uit een registerstudie wijzen op een verhoogd risico op zuigelingen die klein geboren worden voor de zwangerschapsduur of met een kortere lichaamslengte, vergeleken met lamotrigine monotherapie.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan fenobarbital. Studies in verband met het risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan fenobarbital worden blootgesteld, zijn tegenstrijdig en een risico kan niet worden uitgesloten. In preklinische studies zijn ook negatieve neurologische ontwikkelingseffecten gemeld (zie rubriek 5.3).

Fenobarbital mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de risico's na overweging van andere geschikte behandelingsopties.

Als na heroverweging van de behandeling met fenobarbital geen andere behandelingsoptie geschikt is, moet de laagste effectieve dosis fenobarbital worden gebruikt. De vrouw dient volledig geïnformeerd te worden over en inzicht te krijgen in de risico's in verband met het gebruik van fenobarbital tijdens de zwangerschap.

Bij gebruik in het derde zwangerschapstrimester kunnen ontwenningverschijnselen optreden bij de neonat, waaronder sedatie, hypotonie en zuigstoornis.

Patiënten die fenobarbital gebruiken, dienen vóór de conceptie en tijdens de zwangerschap een geschikt foliumzuursupplement te gebruiken.

Van sommige anti-epileptica, zoals fenobarbital, is gemeld dat ze de serumfolaatspiegels verlagen. Dit tekort kan bijdragen aan de verhoogde incidentie van geboortedefecten bij de nakomelingen van epileptische vrouwen die zijn behandeld. Daarom kan voor vrouwen die

aan fenobarbital zijn blootgesteld en die een zwangerschap plannen of zwanger zijn, foliumzuursupplementatie worden aangeboden in een dosering van 5 mg/dag vanaf het moment dat de vrouw een zwangerschap plant en verlengd tot 2 maanden na de conceptie.

Gevaar gebonden aan fenobarbital bij de pasgeborenen

Anti-epileptica, in het bijzonder fenobarbital, hebben in sommige gevallen bij pasgeborenen van behandelde moeders in de 24 eerste levensuren een hemorragisch syndroom veroorzaakt. Een preventieve behandeling met vitamine K1 per os bij de moeder in de maand voorafgaand aan de bevalling en een aangepaste toediening op het ogenblik van de geboorte bij de pasgeborene, lijken doeltreffend te zijn. In zeldzame gevallen is er een matig dervingssyndroom (hyperexiteerbaarheid, abnormale bewegingen, ondoeltreffend zuigen), stoornissen van het fosfor- en calciummetabolisme en van de botmineralisatie.

Borstvoeding

De distributie van fenobarbital in de moedermelk is variabel, maar kan significante concentraties bereiken. Bijgevolg wordt de behandeling tijdens de borstvoedingsperiode of borstvoeding tijdens de behandelingsperiode afgeraden wegens de mogelijkheid van een slechte gewichtscurve, sedatie en zuigmoeilijkheden in de onmiddellijke neonatale periode.

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

Bestuurders van voertuigen en gebruikers van machines moeten gewaarschuwd worden voor de gevaren van onvoorspelbare slaperigheid overdag en een vermindering van de reflexen als gevolg van het gebruik van dit middel.

4.8. Bijwerkingen

Zenuwstelselaandoeningen:

Slaperigheid, lethargie, hoofdpijn en duizeligheid kunnen optreden tijdens een behandeling met fenobarbital. Bij sommige patiënten kunnen ook opwinding, zenuwachtigheid, delirium en dyskinesie worden waargenomen. Er is melding gemaakt van ataxie en dysartrie met suprathérapeutische plasmaspiegels van fenobarbital. Deze symptomen verdwijnen echter bij een verlaging van de dosis.

Het langdurig gebruik van fenobarbital heeft een ongunstig effect op het gedrag en op het cognitief vermogen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Er werd acute interstitiële nefritis gemeld bij fenobarbital, alsook een alleenstaand geval van nefropathie.

Oogaandoeningen:

Bij chronisch gebruik van barbituraten doet zich doorgaans miose voor. Miose kan ook worden waargenomen in geval van acute intoxicatie. In ernstige gevallen kan ook mydriase worden waargenomen. Nystagmus, zwakte van de extra-oculaire spieren of optische neuropathie komen zelden voor bij chronisch gebruik. De optische neuropathie en de nystagmus verdwijnen wanneer de behandeling wordt gestopt.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

In zeldzame gevallen kan fenobarbital ongewenste dermatologische effecten tot gevolg hebben, met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, morbilliforme 'rash', pemphigus vulgaris en discrete paarsachtige huidvlekken.

Niet bekend:

Fixed eruption.

Mogelijke ernstige huidreacties, waaronder uiterst zeldzame gevallen van toxische epidermale necrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndroom (SJS), exfoliatieve dermatitis, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, en acute veralgemeende eczematuze pustula, (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Gevallen van musculoskeletale stoornissen, waaronder scapulaire pijn, arthralgie (schouderhand syndroom), ziekte van Dupuytren en ziekte van Peyronie, werden gemeld bij behandelingen met fenobarbital. Er is voorgesteld fenobarbital in dit geval te vervangen door carbamazepine, fenytoïne of valproïnezuur. Osteomalacie door onvoldoende fosfor- en calciumopname.

Er is melding gemaakt van verminderde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurige behandeling kregen met fenobarbital. Het mechanisme waardoor fenobarbital het botmetabolisme beïnvloedt, is niet geïdentificeerd.

Immuunsysteemaandoeningen:

Er zijn eveneens geïsoleerde gevallen gemeld van overgevoeligheidssyndroom, dat zich met name uit in leukocytose met eosinofilie, koorts en ernstige reactieve desquamatie van de huid.

Psychische stoornissen:

Ontwenningssyndroom:

Ontwenning van barbituraten kan ernstige tot zelfs fatale gevolgen hebben. 8 tot 12 uur na de laatste dosis treden minder ernstige symptomen op. Zij omvatten: angst, spiercontractie, trillen van de handen, zwakte, vertigo, vervorming van de visuele perceptie, nausea, braken, slapeloosheid en orthostatische hypotensie. Convulsies en delirium kunnen optreden binnen 16 uur en aanhouden tot 5 dagen na abrupte stopzetting van de behandeling. De ontwenningssymptomen verdwijnen doorgaans binnen 15 dagen.

Afhankelijkheid:

Psychische en fysieke afhankelijkheid als gevolg van overmatig gebruik is onder meer toe te schrijven aan het euforiserende effect van het product.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Diarree, braken en nausea kunnen zich voordoen.

Lever- en galaandoeningen:

Er werden zeer zeldzame gevallen van hepatitis en van stoornissen van de leverfunctie gesignaleerd. Optreden van aanvallen van porfyrie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Megaloblastaire anemie door foliumzuurtekort.

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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – 1000 Brussel Madou – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 **OF** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél.: (+352) 247-85592 – Link naar het

formulier: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Overdosering

Vermindering van de waakzaamheid: obnubilatie, toestand van verwardheid en delirium, evoluerend naar coma. Gevaar voor cardiorespiratoire collaps en stoornissen van het zuur-base-evenwicht. Als de patiënt bewust is en minder dan 2 uur na de inname wordt gezien, kan braken worden uitgelokt. In alle gevallen: opname met symptomatische behandeling in gespecialiseerd centrum (hemodialyse of hemofiltratie + geassisteerde ventiliatie en controle van de vitale functies). Maagspoeling + actieve kool met tracheale intubatie. Osmotische diurese en alkaliseren van de urine.

In geval van ernstige intoxicatie: geforceerde diurese, dialyse en hemoperfusie. Het is niet uitzonderlijk dat een slachtoffer van een acute intoxicatie met barbituraten een necrose van de zweetklieren en bulleuze letsels van de huid vertoont, niet toe te schrijven aan overgevoeligheid of hyperthermie. De genezing gebeurt langzaam en kan verschillende weken duren.

Als het slachtoffer een epilepsiepatiënt is, moet erop gewezen worden dat plots stoppen van de behandeling tot convulsieve aanvallen en tot een toestand van status epilepticus kan leiden. Na de behandeling van de acute fase van de intoxicatie moet de anti-epileptische behandeling (geleidelijk) opnieuw worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: (langwerkende) barbituraten, ATC code: N03AA02

Fenobarbital vertoont anticonvulsieve eigenschappen. Er werd geopperd dat het anticonvulsieve effect van barbituraten verband zou houden met hun vermogen om de inhiberende activiteit van het gamma-aminobutyraat (GABA) ter hoogte van de zenuwsynapsis te verhogen en/of te minimaliseren.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Het product wordt vrijwel 100% uit het maag-darmstelsel geresorbeerd; de plasmapijk wordt na 1 tot 2 uur bereikt.

Fenobarbital diffundeert in het gehele organisme en met name in de hersenen wegens de liposolubiliteit. Fenobarbital gaat doorheen de placentaire barrière en wordt met de moedermelk uitgescheiden. In het plasma is het partieel (20 tot 45%) aan eiwitten gebonden.

Fenobarbital wordt voor $\pm 75\%$ in de lever gemetaboliseerd tot een inactief hydroxyderivaat dat vervolgens een glucuro- of sulfoconjugatie ondergaat. De resterende $\pm 25\%$ (méér als de urine alkalisch is) wordt door de nieren in onveranderde vorm uitgescheiden.

Het plasmahalfleven bedraagt bij volwassenen gemiddeld 86 uur.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gepubliceerde studies meldden teratogene effecten (morfologische defecten) bij knaagdieren die werden blootgesteld aan fenobarbital. In alle preklinische studies wordt consistent een gespleten verhemelte gemeld, maar er worden in enkele studies en soorten

ook andere misvormingen gemeld (bijv. navelbreuk, spina bifida, exencefalie, exomphalos plus gefuseerde ribben).

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

Uit in-vitro studies is gebleken dat fenobarbital mutageen is en dus wijzigingen van het DNA met zich mee kan brengen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tarwezetmeel – aardappelzetmeel – dextrine – calciumcarbonaat – magnesiumstearaat.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Doos van 20 tabletten in blisterverpakking.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel: 02/710.54.00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

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

BE002195

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 01/10/1961

Datum van laatste verlenging: 08/04/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 12/2022