

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mysoline, tabletten 250 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mysoline bevat per tablet 250 mg primidon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Alle vormen van epilepsie, in het bijzonder gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen en partiële epilepsie, met uitzondering van absences.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### **Monotherapie**

Primidon wordt getitreerd. De dagelijks onderhoudsdosering moet over 2 gelijke dagdelen worden verdeeld.

- **Volwassenen**

Het titratieschema van primidon is:

De startdosis is 125 mg (halve tablet) voor het slapengaan. Na drie dagen de dosis verhogen tot 125 mg (halve tablet) tweemaal daags. Vervolgens om de drie dagen de dagdosis verhogen met 125 mg totdat een dagdosis van 500 mg is bereikt.

Verdere verhogingen, om de drie dagen met 250 mg per dag, totdat de aanvallen wegblijven of totdat de hoogste dosering die nog goed wordt verdragen, is bereikt; deze kan 1,5 g per dag bedragen.

De onderhoudsdosering van primidon is:

	Tabletten (250 mg)	Milligram
Volwassenen	3 - 6	750 - 1500

- **Kinderen**

De startdosis is 125 mg (halve tablet) voor het slapengaan. Na drie dagen de dosis verhogen tot 125 mg (halve tablet) tweemaal daags. Vervolgens om de drie dagen de dagdosis verhogen met 125 mg totdat een dagdosis van 500 mg is bereikt.

Verdere verhogingen, om de drie dagen met 125 mg per dag, totdat de aanvallen wegblijven of totdat de hoogste dosering die nog goed wordt verdragen, is bereikt.

De onderhoudsdosering van primidon is:

	Tabletten (250 mg)	Milligram
Kinderen tot 2jaar	1 - 2	250 - 500
Kinderen van 2 tot 5 jaar	2 - 3	500 - 750
Kinderen van 5 tot 9 jaar	3 - 4	750 - 1000
Kinderen ouder dan 9 jaar	3 - 6	750 - 1500

In bepaalde omstandigheden kan het raadzaam zijn om een ander doseringsschema te volgen, bijvoorbeeld:

- 1) Indien de aanvallen zich 's nachts voordoen, dan kan de volledige dagelijkse dosis of het grootste deel van de dagelijkse dosis 's avonds worden gegeven;
- 2) Indien de aanvallen gepaard gaan met een specifiek voorval, zoals menstruatie, is een lichte verhoging van de geschikte dosis vaak gunstig.

#### Bijzondere populatie:

##### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Vanwege een verminderde eliminatie van primidon via de nieren bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis worden aangepast op basis van de klinische respons en biologische controle.

##### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Vanwege een verminderd levermetabolisme van primidon bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet de dosis worden aangepast op basis van de klinische respons en biologische controle.

#### **Polytherapie**

##### *Patiënten die reeds andere anti-epileptica gebruiken*

Bij patiënten, bij wie de epilepsie-aanvallen niet voldoende kunnen worden onderdrukt door andere preparaten, of bij wie ongewenste bijwerkingen worden gezien, kan Mysoline worden gebruikt om de bestaande therapie te vervangen (of eventueel aan te vullen). Men dient steeds te beginnen met Mysoline aan de reeds bestaande medicatie toe te voegen, met inachtneming van het principe van geleidelijke introductie. Wanneer op deze wijze een duidelijk resultaat is verkregen en de hoeveelheid Mysoline ten minste de helft van de geschatte benodigde onderhoudsdosis bedraagt, kan men proberen de dosis van het oorspronkelijke anti-epilepticum te verlagen. Dit dient zeer geleidelijk te geschieden, zodat pas na twee weken het eerstgegeven preparaat geheel kan worden weggelaten. Bij deze vermindering van de oorspronkelijke therapie kan verhoging van de Mysoline-dosis nodig zijn. Te snelle vermindering van de oorspronkelijke therapie kan aanleiding geven tot het ontstaan van een status epilepticus. In het geval dat fenobarbital het voornaamste geneesmiddel van de oorspronkelijke therapie vormt, dienen zowel het stoppen met fenobarbital als de substitutie met Mysoline sneller plaats te vinden. Dit om excessieve sufheid te voorkomen ten gevolge van verstoring van het accuraat bepalen van de optimale dosering van Mysoline.

Toevoegen van Mysoline aan fenobarbital in plaats van substitutie is farmacologisch gezien niet zinvol.

#### **Wijze van toediening**

Oraal gebruik

De tabletten moeten in hun geheel met een glas water worden doorgeslikt.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor barbituraten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acute intermitterende porfyrie
- Hyperkinesie bij kinderen
- Ernstige respiratoire insufficiëntie

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Bijzondere waarschuwingen

Primidon is niet efficiënt voor de behandeling van absences en myoclonische aanvallen die soms kunnen verergeren.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan kinderen, ouderen en patiënten met een slechte algemene conditie en aan patiënten met nier-, lever- of ademhalingsstoornissen. Dit betekent dat in deze gevallen de dosis meestal moet worden aangepast.

Vanwege zijn sedatieve effect wordt aanbevolen de behandeling met primidon 's avonds te starten en vervolgens het titratieschema te volgen (zie rubriek 4.2).

Primidon kan mogelijk een schadelijk effect hebben op de foetus (zie rubriek 4.6).

Bij pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap Mysoline heeft gehad, kunnen onthoudingsverschijnselen optreden.

### Suïcidaal gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor Mysoline niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

### Stopzetting van de behandeling

Plotseling met een behandeling stoppen bij efficiënte anti-epileptische doses kan leiden tot convulsieve aanvallen en status epilepticus, voornamelijk wanneer er ook sprake is van alcoholisme.

Primidon is een krachtig centraal zenuwstelsel sedativum en wordt gedeeltelijk omgezet in fenobarbital. Langdurige behandeling met primidon kan gewenning en afhankelijkheid induceren, die bij plotseling staken van de therapie onthoudingsverschijnselen kunnen veroorzaken, onder andere resulterend in gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen of een delier. De behandeling dient dan ook altijd zeer langzaam te worden uitgesloten.

### Voorkoming van vitaminetekorten

Primidon kan ook een invloed hebben op het metabolisme van vitamine D, wat mogelijk predisponeert tot de ontwikkeling van botziekten. Vitamine D-supplementatie kan noodzakelijk zijn tijdens langdurige behandeling met primidon (zie rubriek 4.8).

In uitzonderlijke gevallen kan zich, net zoals met fenytoïne en fenobarbital, megaloblastaire anemie ontwikkelen die noodzaakt om te stoppen met primidon. Mogelijk reageert deze aandoening op behandeling met foliumzuur en/of vitamine B12 (zie rubriek 4.8).

### Ernstige huidreacties:

Levensbedreigende huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'; DRESS) zijn gemeld tijdens het gebruik van Mysoline.

Patiënten dienen geadviseerd te worden over op welke symptomen zij moeten letten en dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op huidreacties. Het hoogste risico op het ontstaan van SJS, TEN of DRESS is gedurende de eerste weken van de behandeling.

Indien symptomen van SJS, TEN of DRESS (bijvoorbeeld progressieve huiduitslag, vaak met blaren of letsel van het slijmvlies) zich voordoen, dient de behandeling met Mysoline gestaakt te worden.

De meest gunstige resultaten in het behandelen van SJS, TEN en DRESS komen door een snelle diagnose en onmiddellijk staken van alle verdachte medicatie. Vroege beëindiging wordt geassocieerd met een betere prognose.

Indien de patiënt SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld gedurende het gebruik van primidon of fenobarbital, dient primidon onder geen enkele voorwaarde opnieuw gebruikt te worden door deze patiënt.

### **Vrouwen in de vruchtbare leeftijd**

Fenobarbital is de belangrijkste metaboliet van primidon. Met deze informatie dient rekening gehouden te worden. Fenobarbital kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het aan een zwangere vrouw wordt toegediend. Prenatale blootstelling aan fenobarbital kan het risico op aangeboren misvormingen ongeveer 2- tot 3-maal verhogen (zie rubriek 4.6).

Primidon dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij het potentiële voordeel zwaarder weegt dan de risico's na overweging van andere geschikte behandelingsmogelijkheden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten volledig worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus als zij fenobarbital innemen tijdens de zwangerschap.

Een zwangerschapstest om zwangerschap uit te sluiten dient te worden overwogen vóór aanvang van de behandeling met primidon bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis. Ten gevolge van enzyminductie kan primidon leiden tot het falen van de therapeutische werking van orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd andere anticonceptiemethoden te gebruiken (zie de rubrieken 4.5 en 4.6).

Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, moeten worden aangeraden van tevoren met hun arts te overleggen, zodat vóór de conceptie en voordat de anticonceptie wordt gestaakt, adequaat advies kan worden gegeven en passende andere behandelingsopties kunnen worden besproken.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zij zwanger worden of denken zwanger te kunnen zijn tijdens de behandeling met primidon.

### **Voorzorgen bij gebruik**

Primidon kan enzymen induceren, waardoor het de werkzaamheid van sommige geneesmiddelen kan verminderen ten gevolge van een progressieve toename van hun metabolisme (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige inname van dit geneesmiddel met alcoholische dranken of met geneesmiddelen die alcohol bevatten, is niet aanbevolen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Zowel primidon als de metaboliet fenobarbital induceren de activiteit van de leverenzymen. Dit kan leiden tot afwijkende farmacokinetiek bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, zoals andere anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, felbamate, oxcarbamazepine en lamotrigine) maar ook anti-coagulantia van het coumarine-type.

Bovendien induceert sint-janskruid het CYP450-enzymstelsel. Dit kan leiden tot een verlaging van de plasmaconcentraties bij gelijktijdig toediening van primidon en zijn belangrijkste metaboliet fenobarbital.

Doorbraakbloedingen en falen van orale anticonceptie die bij gebruik van anti-epileptica zijn beschreven, worden eveneens toegeschreven aan de versnelde afbraak van de steroïden.

De werking van andere CZS-depressiva, zoals alcohol en barbituraten, kan versterkt worden bij gelijktijdig gebruik van primidon.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### **Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/contraceptie**

Fenobarbital is de belangrijkste metabooliet van primidon.

Er dient een zeer efficiënte anticonceptiemethode te worden gebruikt tijdens de behandeling met primidon en tot 2 maanden na het staken van de behandeling. Ten gevolge van enzyminductie kan fenobarbital leiden tot het falen van de therapeutische werking van orale anticonceptiemiddelen die oestrogenen en/of progesteron bevatten.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling met primidon andere anticonceptiemethoden te gebruiken, bijvoorbeeld twee complementaire vormen van anticonceptie waaronder een barrièremethode, een oraal anticonceptivum dat hogere doses oestrogenen bevat, of een niet-hormonaal intra-uterien apparaat (zie rubriek 4.5).

Fenobarbital dient niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsmogelijkheden wordt geoordeeld dat het potentiële voordeel opweegt tegen de risico's.

Een zwangerschapstest om zwangerschap uit te sluiten dient te worden overwogen vóór aanvang van de behandeling met fenobarbital bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over en inzicht krijgen in het risico van mogelijke schade aan de foetus in verband met het gebruik van fenobarbital tijdens de zwangerschap en het belang van het plannen van een zwangerschap.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zij zwanger worden of denken zwanger te kunnen zijn tijdens de behandeling met primidon.

### **Zwangerschap**

Primidon mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij behandeling duidelijk noodzakelijk is om epilepsie bij de moeder te beheersen en waar het staken van de therapie risico's kan veroorzaken of waar behandeling met alternatieve anti-epileptica niet geschikt is.

Het gebruik van primidon tijdens de zwangerschap wordt geassocieerd met een mogelijk verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

#### *Risico's gerelateerd aan epilepsie en aan anti-epileptica in het algemeen:*

Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, moeten worden aangeraden van tevoren met hun arts te overleggen, zodat vóór de conceptie en voordat de anticonceptie wordt gestaakt, adequaat advies kan worden gegeven en passende andere behandelingsopties kunnen worden besproken. De behandeling met anti-epileptica moet regelmatig opnieuw worden bezien, vooral wanneer een vrouw van plan is zwanger te worden.

Aan alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd die anti-epileptica gebruiken, en vooral aan vrouwen die zwanger willen worden en vrouwen die zwanger zijn, moet deskundig medisch advies worden gegeven over de mogelijke risico's voor de foetus als gevolg van zowel aanvallen als anti-epileptica.

Plotselinge stopzetting van de behandeling met anti-epileptica (AED's) moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot aanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Voor de behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap wordt waar mogelijk de voorkeur gegeven aan monotherapie, omdat therapie met meerdere AED's gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren misvormingen dan monotherapie, afhankelijk van de bijbehorende AED's.

#### *Risico's gerelateerd aan primidon en zijn belangrijkste metabooliet fenobarbital:*

Langdurige behandeling met primidon kan gepaard gaan met een verlaging van de serum foliumzuurspiegel. Omdat de foliumzuurbehoefte gedurende de zwangerschap is verhoogd, dienen de

patiënten hierop gecontroleerd te worden. Overwogen kan worden foliumzuur en vitamine B12 aan de behandeling toe te voegen.

Stoornis in de bloedstolling bij neonaten van met primidon behandelde moeders kan voorkomen. Ter voorkoming hiervan kan gedurende de laatste maand van de zwangerschap vitamine K1 worden gegeven. Indien dit wordt nagelaten, kan 10 mg vitamine K1 worden gegeven tijdens de bevalling en 1 mg aan de neonat. Bij hogere doseringen zijn ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene te verwachten. Deze reacties zijn tot dusver reversibel gebleken.

Primidon wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot fenobarbital. Fenobarbital passeert de placenta. Uit dieronderzoek (literatuurgegevens) is reproductietoxiciteit bij knaagdieren gebleken (zie rubriek 5.3).

Uit gegevens van meta-analyses en observationele studies blijkt dat het risico op ernstige misvormingen ongeveer 2 tot 3 maal hoger is dan het basisrisico op ernstige misvormingen in de algemene bevolking (dat 2-3% bedraagt). Het risico is dosisafhankelijk; geen enkele dosis is echter zonder risico gebleken. Fenobarbital monotherapie wordt in verband gebracht met een verhoogd risico van belangrijke aangeboren misvormingen, waaronder gespleten lip en gehemelte en cardiovasculaire misvormingen. Er zijn ook andere misvormingen gemeld waarbij diverse lichaamssystemen betrokken zijn, zoals gevallen van hypospadie, dysmorphe gelaatskenmerken, neurale buiseffecten, craniofaciale dysmorfie (microcefalie) en digitale abnormaliteiten.

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

Er zijn neurologische ontwikkelingsstoornissen gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan fenobarbital zijn blootgesteld. Onderzoeken in verband met het risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan fenobarbital zijn blootgesteld, zijn tegenstrijdig en een risico kan niet worden uitgesloten. In preklinisch onderzoek zijn ook nadelige effecten op de neurologische ontwikkeling gerapporteerd (zie rubriek 5.3).

Fenobarbital mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij na overweging van andere geschikte behandelingsmogelijkheden wordt geoordeeld dat het potentiële voordeel opweegt tegen de risico's.

Indien na herbeoordeling van de behandeling met primidon geen andere behandelingsoptie geschikt is, moet de laagste effectieve dosis fenobarbital worden gebruikt. De vrouw moet volledig worden geïnformeerd over de risico's van het gebruik van primidon tijdens de zwangerschap en moet deze risico's begrijpen.

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

Patiënten die primidon gebruiken, moeten vóór de conceptie en tijdens de zwangerschap voldoende foliumzuur toegediend krijgen.

### **Borstvoeding**

Primidon (met als metabooliet fenobarbital) gaat over in de moedermelk.

Vanwege het risico op sedatie wordt borstvoeding niet aanbevolen. Indien in individuele gevallen wordt besloten de borstvoeding voort te zetten, moet het kind worden gecontroleerd op sufheid en slecht drinken.

### **Vruchtbaarheid**

Over het effect van primidon op de vruchtbaarheid bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar. Bij dieren werden effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Vanwege het risico op slaperigheid, visusstoornissen en verminderde reactietijd, heeft primidon grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vooral in het begin van de behandeling wordt deelname aan het verkeer ontraden. De epilepsie zelf kan echter een groter probleem vormen voor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Indien bijwerkingen optreden blijven ze bijna altijd beperkt tot het allereerste stadium van behandeling. Sommige patiënten hebben in het begin last van sufheid en lusteloosheid.

Visuele stoornissen, nystagmus, duizeligheid, hoofdpijn en ataxie zijn waargenomen. Misselijkheid en braken komen voor. Bij kinderen kunnen zich gedragsstoornissen voordoen in de vorm van hyperactiviteit, geïrriteerdheid, agressie en slaapstoornissen. Bij ouderen wordt agitatie en verwardheid gezien. Acute psychotische reacties komen voor.

Andere bijwerkingen, waargenomen tijdens postmarketingssituaties, kunnen de volgende zijn: De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel/orgaan	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Megaloblastaire anemie*, leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopathie
Psychische stoornissen	Niet bekend	Acute psychose, libidostoornissen, lusteloos, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit, prikkelbaarheid, geïrriteerdheid, agressie, slaapstoornis, agitatie, verwardheid gezien
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Ataxie, nystagmus hoofdpijn, duizeligheid
Oogaandoeningen	Niet bekend	Gezichtsvermogen afgenomen
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Rash maculo-papulair, rash mobiliform, rash scarlatiniform, exfoliatieve dermatitis, systemische lupus erythematoses rash  Geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms'; DRESS) (zie rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Stevens-Johnson-syndroom (SJS) toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Niet bekend	Artralgie, osteomalacie**, dupuytren-contractuur.  Verminderde botdensiteit verlaagd, osteopenie, osteoporose en meervoudige breuken bij patiënten die langdurig worden behandeld***

\* In uitzonderlijke gevallen, zoals voor fenytoïne en fenobarbital, kan primidon megaloblastaire anemie veroorzaken waardoor primidon moet worden stopgezet. Mogelijk reageert deze aandoening op behandeling met foliumzuur en/of vitamine B12.

\*\* Vitamine D-supplementatie kan noodzakelijk zijn bij langdurige behandeling met primidon, aangezien katabolisme van vitamine D toegenomen kan zijn.

\*\*\* Het mechanisme dat effect heeft op het botmetabolisme is niet vastgesteld.

#### 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 het nationale meldsysteem:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## 4.9 Overdosering

Primidon wordt gemetaboliseerd tot fenobarbital, met een snelheid die sterk verschilt van patiënt tot patiënt. Overdosering van primidon kan leiden tot een variërende mate van depressie van het centrale zenuwstelsel en depressie van het cardiovasculaire systeem. Dit kan zich uiten in: ataxie, verlaging van de peesreflexen tot totale areflexie, bewustzijnsdaling tot coma, tachycardie, hypotensie en ademhalingsdepressie. De aanwezigheid van kristal-urie is kenmerkend voor een ernstige intoxicatie. Als behandeling dienen de volgende maatregelen genomen te worden: opname op een "intensive care"-afdeling is aan te raden. Toediening van geactiveerde kool en een osmotisch werkend laxans (bijv. natriumsulfaat) en na innemen van grotere hoeveelheden maagspoelen en achterlaten van geactiveerde kool in de maag samen met een osmotisch werkend laxans, eventueel na intubatie van de bewusteloze patiënt. Door vertraging van de peristaltiek is dit ook nog zinvol na langere tijd. Toediening van kool en laxans eventueel meermalen te herhalen. Vocht toedienen om uitdroging te voorkomen. Hypotensie bestrijden door intraveneuze toediening van plasma of plasmavervangingsmiddelen en eventueel dopamine (N.B. let op de lichaamstemperatuur). Ademhalingsweg vrijhouden: een depressie van de ademhaling als onderdeel van de invloed op het centrale zenuwstelsel kan volledig zijn, waardoor beademing noodzakelijk wordt.

Bij een matig ernstige intoxicatie kan toepassing van geforceerde alkalische diurese zinvol zijn door de relatief lage pKa van fenobarbital. Bij diepe coma en hoge bloedconcentratie is hemoperfusie over een kolom met een hars (XAD-4) geïndiceerd. Er dient voor gewaakt te worden te snel de diagnose "hersendood" vast te stellen, zelfs bij een iso-elektrisch EEG. De intoxicerende verbinding dient eerst voldoende geëlimineerd te zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica (barbituraten en derivaten), ATC-code: N03AA03.

De activiteit van primidon is het gevolg van de anticonvulsieve eigenschappen van drie actieve stoffen: primidon, fenobarbital en fenylethylmalonamide. De relatieve bijdrage van deze actieve stoffen aan het klinische anticonvulsieve effect is niet helemaal vastgesteld. Het precieze werkingsmechanisme van primidon is niet bekend. Barbituraten zijn positieve allosterische modulators van GABA<sub>A</sub>-receptoren bij hogere dosering. Remming van het effect van glutamaat, blokkade van AMPA- en kaïnaatreceptoren is beschreven. De combinatie van deze diverse werkingen zorgt wellicht voor de anticonvulsieve activiteit ervan, maar waarschijnlijk ook voor de bijwerkingen ervan.

Net als andere anti-convulsiva kan Mysoline leverenzymen induceren, en hoewel onvoldoende aanleiding bestaat een causaal verband te suggereren, is er een theoretisch risico op leverbeschadiging.

Mysoline kan tevens het vitamine D metabolisme beïnvloeden, hetgeen eventueel predisponert tot de ontwikkeling van botziekten.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen



### Absorptie

Primidon wordt snel uit het maag-darmstelsel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 3 uur na inname piekplasmaspiegels worden bereikt (variërend van 0,5 tot 9 uur).

Voor primidon is een therapeutische range waargenomen tussen 8 en 12 µg/ml. Daarbij dient overigens bedacht te worden dat na het bereiken van de steady-state ook de fenobarbitalconcentratie van therapeutisch belang is.

### Distributie

Primidon wordt goed gedistribueerd in alle organen en weefsels: het passeert de bloed-hersenbarrière en placentabarrière en wordt in de moedermelk uitgescheiden (zie rubriek 4.6). Het verdelingsvolume voor primidon en fenylethylmalonamide bedraagt ongeveer 0,6 l / kg, afhankelijk van de co-medicatie.

Primidon wordt slechts gedeeltelijk gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 50%) vanwege zijn fysieke-chemische eigenschappen.

### Metabolisme

Primidon wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd in de lever tot de twee metabolieten, fenobarbital en fenylethylmalonamide (PEMA), die een anticonvulsieve werking bezitten.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van primidon bedraagt ongeveer 10 uur, maar varieert sterk met een interval van 4-22 uur doordat de belangrijkste metaboliet ervan, fenobarbital, leverenzymen kan induceren. Deze halfwaardetijd is aanzienlijk korter dan die van fenobarbital (50 tot 160 uur) en PEMA (17 tot 36 uur). Ongeveer 40% van het geneesmiddel wordt in ongewijzigde vorm uitgescheiden in de urine, hoofdzakelijk in de vorm van primidon of PEMA.

## **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Toxiciteit bij herhaalde dosering

Preklinische gegevens met betrekking tot toxiciteit bij herhaalde dosering wijzen niet op een speciaal risico anders dan die risico's die al genoemd zijn in de andere rubrieken van deze SPC.

### Genotoxiciteit

Aangezien uit de meeste beschikbare gegevens niet blijkt dat primidon mogelijk genotoxisch is, wordt een non-genotoxisch mechanisme in plaats van genotoxisch mechanisme verondersteld voor de inductie van deze tumoren. De klinische relevantie van deze waarneming is onbekend.

### Carcinogeniciteit

Uit standaardonderzoeken naar carcinogeniciteit over een periode van 2 jaar is een verhoogde incidentie van hepatocellulair neoplasma gebleken bij muizen en ratten, en schildklieradenomen bij muizen.

### Reproductietoxiciteit

In reproductietoxiciteitsstudies werden bij hoge orale doseringen een toename van de foetale afwijkingen zoals een gespleten gehemelte, oog- en skeletmisvormingen gezien bij muizen.

In gepubliceerde studies zijn teratogene effecten (morfologische afwijkingen) gemeld bij knaagdieren die aan fenobarbital (belangrijkste metaboliet van primidon) zijn blootgesteld. Gespleten gehemelte wordt consequent gerapporteerd in alle preklinische studies, maar ook andere misvormingen worden gerapporteerd (b.v. navelbreuk, spina bifida, exencefalie, exomphalos 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**

Povidon, gelatine, calcium carboxymethylcellulose, magnesiumstearaat, stearinezuur.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar. De uiterste gebruiksdatum wordt op de verpakking vermeld en geldt uitsluitend indien hiernagenoemde wijze van bewaren wordt aangehouden. Op de blisterverpakkingen staat deze datum achter de letters "exp".

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht..

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Mysoline tabletten zijn witte, ronde tabletten met aan één zijde het ICI-beeldmerk. De andere zijde is voorzien van een deelstreep met aan weerskanten een evenwijdig lopend streepje.  
Mysoline: tabletten van 250 mg; kartonnen omdoos met 6 PVC/Al blisterverpakkingen, elk met 10 tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

SERB

40 avenue George V - 75008 Parijs

FRANKRIJK

Tel: +31 70 71 11 203

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

Mysoline is in het register ingeschreven onder RVG 00379.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 1990

Datum van laatste verlenging: 20 mei 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 en 5.3: 4 augustus 2021