

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MYSOLİNE 250 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 250 mg primidon içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Oral yoldan kullanılan beyaz renkli, çentikli tabletlerdir. Tabletın bir yüzündeki çentiğın her iki tarafında M basılı olup, diğerk yüzü düzdür. Çentiğın amacı tableti eşit dozlara bölebilmektir. Böylece tablet 125 mg'lık eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MYSOLİNE, grand mal ve psikomotor (temporal lob) epilepsi tedavisinde endikedir. Fokal nöbetlerde veya Jackson epilepsisi nöbetlerinde, miyoklonik hareketlerin ve akinetik atakların kontrol altına alınmasında da kullanılır.

MYSOLİNE ayrıca esansiyel tremor tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavinin ilk haftalarında oluşabilecek nörolojik ve sindirim problemlerini en aza indirmek için MY SOLİNE akşamları en düşük doz ile başlanmalıdır. Bu doz iyi tolere edilirse, günlük doz sabah ve akşam olarak iki eşit doz olarak verilmelidir.

- Epilepsi tedavisinde:

Tedavinin planlanması daima hastanın bireysel özellikleri esas alınarak yapılmalıdır. Hastaların birçoğunda MY SOLİNE tek başına kullanılabilir ancak bazı hastalarda MY SOLİNE'in diğerk antikonvülsanlarla birlikte kullanılmasına veya destek tedavisine ihtiyaç duyulabilir.

Günlük toplam doz genellikle en iyi şekilde, bir sabah ve bir akşam olmak üzere iki eşit miktar halinde verilir. Birtakım hastalarda, krizlerin daha sık görüldüğü durumlarda daha yüksek doz verilmesi tavsiye edilebilir. Örneğin:

- 1) Eğer ataklar gece geliyorsa günlük dozun tümü veya büyük bir kısmı akşamları verilebilir.
- 2) Eğer ataklar menstrüasyon gibi bazı belirli olaylara eşlik ediyorsa uygun dozun biraz yükseltilmesi genellikle yarar sağlamaktadır.

Yetişkinlerde kullanım:

MYSOLİNE genellikle günde iki kez verilir. Tedaviye günde 1 kez akşam geç saatlerde 125 mg verilerek başlanır. Hastanın aldığı günlük doz 500 mg oluncaya kadar, üç günde bir, günlük doz 125 mg artırılır. Daha sonra kontrol sağlanana kadar veya tolere edilebilir maksimum doza erişilene kadar, üç günde bir, günlük doz yetişkinlerde 250 mg artırılır. Bu doz yetişkinlerde günlük 1500 mg kadar olabilir.

İdame dozu:

	Tablet (250 mg)	Miligram
Yetişkinler	3-6	750 - 1500

Çocuklarda kullanım:

Tedaviye günde 1 kez akşam geç saatlerde 125 mg verilerek başlanır. Hastanın aldığı günlük doz 500 mg oluncaya kadar, üç günde bir, günlük doz 125 mg artırılır. Daha sonra kontrol sağlanana kadar veya tolere edilebilir maksimum doza erişilene kadar, üç günde bir günlük doz, 9 yaşın altındaki çocuklarda 125 mg artırılır. Bu doz çocuklarda 1000 mg'a kadar olabilir.

Günlük ortalama idame dozlar:

Yaş	Tablet (250 mg)	Miligram
2 yaşına kadar olan çocuklarda	1 – 2	250 – 500
2 – 5 yaş arası çocuklarda	2 – 3	500 – 750
6 – 9 yaş arası çocuklarda	3 – 4	750 – 1000
9 yaş üzeri çocuklarda ve yetişkinlerde	3 – 6	750 – 1500

- Esansiyel tremor tedavisinde:

Tedavi düşük dozlar ile başlatılmalıdır. Başlangıç dozu, günde tek doz ve öğleden sonra alınan 50 mg ya da uygun ise; 50 mg ya da bölünmüş olarak 250 mg tablet olmalıdır. Semptomların giderilmesine veya günlük maksimum 750 mg olmak üzere tolere edilen en yüksek doza kadar, günlük doz 2-3 hafta süresince kademeli olarak artırılmalıdır.

Daha önce antikonvülsan veya artmış karaciğer enzimi aktivitesini indükleyen diğer ilaçları kullanmamış esansiyel tremorlu hastalarda, MYSOLİNE toleransının genellikle vertigo, dengesizlik ve bulantı ile karakterize akut semptomları geliştirebilir. Bu nedenle, böyle hastalarda maksimum tolere edilen doza veya tremorun düzeltilmesini sağlayan doza kadar

(günlük 750 mg'a kadar) çok yavaşça arttırılan daha düşük bir dozaj (50 mg/gün) ile başlamak zorunludur.

Uygulama şekli:

MYSOLİNE oral yoldan kullanılır; yemek sırasında veya yemek sonrasında alınabilir. Ancak mide bozukluğu gelişmesi durumunda, mide tahrişini azaltmak amacıyla yiyeceklerle alınması uygundur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

MYSOLİNE, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda, primidonun renal eliminasyonunun ya da karaciğer metabolizmasının azalması nedeniyle, doz klinik cevaba ve biyolojik izlemeye göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocukların yaşlarına göre düzenlenmiş günlük ortalama idame doz tablosu dikkate alınarak çocuklarda dikkatle ve gerektiğinde düşük dozlarda kullanılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Primidon kullanan böbrek fonksiyonları azalmış yaşlı hastaların izlenmesi önerilir.

Diğer antikonvülsanları kullanan hastalar:

Hastanın ataklarının diğer antikonvülsanlar ile yeterince kontrol edilemediği veya rahatsızlık veren yan etkilerin arttığı durumlarda, tedaviyi desteklemek amacı ile veya mevcut tedavi yerine MYSOLİNE verilebilir. Bunun için MYSOLİNE mevcut antikonvülsan tedaviye daha önce tanımlandığı şekilde dozu kademeli olarak artırılarak dahil edilmelidir. Tatmin edici bir etki elde edildiğinde ve MYSOLİNE'in gerekli olduğu tahmin edilen dozunun en az yarısına ulaşıldığında, diğer ilacın kullanımına son verme işlemine başlanabilir. Bu işlem iki hafta içerisinde kademeli olarak yapılmalıdır; bu süreçte epilepsi kontrolünü devam ettirebilmek için verilmekte olan MYSOLİNE dozunun arttırılması gerekebilir.

Bir önceki tedavi aniden bırakılmamalıdır aksi takdirde kesintisiz epilepsi (status epileptikus) oluşabilir. Bununla birlikte bir önceki tedavinin temel olarak fenobarbiton ile yapıldığı durumlarda, MYSOLİNE'in optimum dozunun doğru bir şekilde belirlenmesine engel olabilecek aşırı uyuşukluktan korunmak için bir önceki tedavinin kesilmesi ve MYSOLİNE kullanımına başlanması daha kısa sürede gerçekleştirilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Primidona, formülasyonun diğer bileşenlerine veya fenobarbitale karşı aşırı duyarlılığı olan veya alerjik reaksiyon gösteren hastalar bu ilacı kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 6.1). Primidon akut intermittan porfirili hastalara uygulanmamalıdır.

Ayrıca; anti-viral ilaçlardan kobisistat, daklatasvir, dasabuvir, ledispavir, nelfinavir, ombitasvir+paritaprevir kombinasyonu, rilpivirine, sofosbuvir ve telaprevir ile, anti-fungal ilaçlardan isavukonazol ve vorikonazol ile, anti-infektif ajanlardan delamanid ile, anti-epileptikler hariç sinir sistemini etkileyen ilaçlardan lurasidon ile kolik asit ve sarı kantaron (St. John's wort) bitkisi ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları

MYSOLİNE, yoksunluk ve bazen ağırlaşabilen miyoklonik nöbetlerin tedavisinde etkili değildir.

Sedatif etkisi nedeniyle, MYSOLİNE tedavisine en düşük dozla ve akşamları başlanmalı ve ardından kademeli olarak doz artırımına gidilmelidir (bkz. Bölüm 4.2.)

MYSOLİNE çocuklara, yaşlılara, zayıf/güçsüz hastalara veya böbrek, karaciğer ya da solunum fonksiyonları bozuk hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Bu hasta gruplarına daha düşük dozların verilmesi gerekli olabilir. MYSOLİNE fetüse zarar verebilir (bkz. Bölüm 4.6.)

Krizlerin şiddetlenmesi

Bir anti-epileptik ilaca başlanmasında nadiren, bazı epilepsilerde gözlenen dalgalanmalardan bağımsız olarak, krizler nüksedebilir veya hasta için yeni bir tür kriz ortaya çıkabilir. Bu tür durumlarda bu şiddetlenmeler, MYSOLİNE tedavisinin yetersiz olmasından, eş zamanlı antiepileptik tedavide bir değişiklik veya bir farmakokinetik etkileşim olmasından, bir toksisite veya aşırı doz alımından kaynaklanabilir. Paradoksal bir reaksiyon dışında başka bir açıklama olamaz.

Tedavinin durdurulması

Etkili antiepileptik dozlarda tedavinin aniden kesilmesi, esas olarak alkolizm durumunu, konvülsif nöbetler ve epileptik durumu indükleyebilir.

Primidon kuvvetli bir santral sinir sistemi depresanıdır ve kısmi olarak fenobarbitale metabolize olur. Uzun süreli uygulamada, tolerans, bağımlılık ve tedavinin aniden bırakılması halinde yoksunluk reaksiyonlarının oluşma potansiyeli vardır.

Vitamin eksikliğinin önlenmesi

Primidon ayrıca D vitamini metabolizmasını etkileyebilir. Primidon ile tedavi sırasında, kemik hastalığının gelişimine yatkınlık oluşturabilen osteomalazi riskinde, doza bağlı bir artış gözlenmiştir. Uzun süreli primidon tedavisi sırasında, D vitamini takviyesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.8).

İstisnai olarak fenitoin ve fenobarbitalde olduğu gibi, MYSOLİNE kullanımı ile de tedavinin durdurulmasını gerektiren megaloblastik anemi gelişebilir. Bu durum, folik asit ve/veya vitamin B12 tedavisine cevap verebilir (bkz. Bölüm 4.8). Diğer kan diskrazileri ile ilgili izole raporlar vardır.

İntihar eğilimi

Birkaç endikasyonda antiepileptik ajanlar ile tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlar ile gerçekleştirilen randomize plasebo kontrollü denemelerin meta-analizinde, intihar düşüncesi ve davranışı riskinin az da olsa artmış olduğu görülmüştür. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veriler primidon için artmış risk olasılığını dışarıda bırakmamaktadır.

Bu nedenle hastalar intihar etme düşüncesi ve davranışı belirtilerine karşı izlenmeli ve uygun tedavi değerlendirilmelidir. Hastalara (ve hastaların bakımı ile ilgilenenlere) intihar etme düşüncesi veya davranışı ile ilgili bir belirti ortaya çıkarsa doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Ciddi deri reaksiyonları

MYSOLİNE kullanımıyla hayatı tehdit eden Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi kütanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar belirti ve semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. SJS, TEN veya DRESS oluşumu için en yüksek risk, tedavinin ilk haftalarında. Bu reaksiyonların bulguları (örneğin, sıklıkla kabarcıklar veya mukozal lezyonlarla birlikte ilerleyen deri döküntüsü) mevcut ise, MYSOLENE tedavisi kesilmelidir. SJS, TEN ve DRESS'in yönetiminde en iyi sonuçlar, erken teşhis ve herhangi bir şüpheli ilacın derhal kesilmesi ile alınmaktadır. İlacın erken kesilmesi, iyi bir prognoz ile ilişkilidir. Bu tip reaksiyonlar gelişen hastalarda hiçbir zaman MYSOLENE tedavisine yeniden başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Önlemler

MYSOLİNE, fenobarbital gibi bir enzim indükleyici olduğu için, bazı tıbbi ürünlerin metabolizmalarını arttırarak etkinliklerini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Bu tıbbi ürünün alkollü içeceklerle veya alkol içeren tıbbi ürünlerle birlikte alınması tavsiye edilmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendike olan kombinasyonlar

Primidon ve ana metaboliti olan fenobarbital, karaciğer enzimleri ile (temel olarak CYP450 3A4 enzim sistemi ile) metabolize olur ve ayrıca bu enzimlerin aktivitesini güçlü bir şekilde indükler. Bu nedenle, plazma konsantrasyonlarında azalma riski ve birlikte uygulanan ilaçların etkisizliği riski nedeniyle yaşamı tehdit eden durumların meydana gelmesine yol açar.

Lurasidon

Primidon'un indüklediği metabolizmadaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarının azalma riski vardır.

Delamanid

Primidon'un indüklediği metabolizmadaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarının azalma riski vardır.

Kobisistat:

Primidon'un indüklediği metabolizmadaki artış nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır.

Daklatasvir, Dasabuvir, Ledipasvir, Nelfinavir, Ombitasvir + Paritaprevir, Rilpivirine

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarının azalma riski vardır.

Sofosbuvir, Vorikonazol, isavukonazol

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarının azalma ve etkililik eksikliği riski vardır.

Telaprevir

Plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır.

Kolik asit

Primidon'un antagonist etkisi bulunmaktadır

Sarı Kantaron (St. John's wort)

Primidon plazma konsantrasyonlarında azalma riski ve etkililik eksikliği riski vardır.

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Mianserin

Mianserinin etkinliğinde eksiklik riski vardır.

Oksikodon, Eribuline, Simeprevir, Dronedaron, Masitentan

Primidonun indüklediği metabolizmalarındaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarının azalma riski vardır.

Ketiapin, Telitromisin, Tirozin kinaz inhibitörleri (aksitinib, bosutinib, kabozantinib, seritinib, krizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, olaparib, ponatinib, regorafenib, ruksolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, vismodegib), İtrakonazol, Praziquantel, Apiksaban, Dabigatran, Rivaroksaban, Tikagrelor, Ranolazin, İvakaftor

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır.

Sertralin, Bedaquilin, Abiraterone, Ulipristal

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artış nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır.

İfosfamid

Primidon'un indüklediği metabolizmadaki artış nedeniyle nörotoksisitede artış riski vardır.

Boseprevir

Primidon'un indüklediği metabolizmadaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski. Kombinasyon olarak kullanımın başlangıcında klinik ve biyolojik izlem yapılmalıdır.

Bosentan

Plazma konsantrasyonlarında azalma riski

Kalsiyum antagonistleri

Nimodipin ile birlikte kullanımı önerilmez. Diğer kalsiyum antagonistleri ile birlikte kullanımda ve primidonun kesilmesinden sonra düzenli klinik ve biyolojik izlem ve doz ayarlaması gerektirir.

Primidonun indüklediği metabolizmalarındaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır.

Östro-progestatif kontraseptifler

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artış nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır.

Kombinasyon sırasında ve sonraki adet döngüsü sırasında tercihen başka bir korunma yöntemi kullanılmalıdır

Alkol

Primidon ve alkolün sedatif etkilerinde artış riski vardır.

Kullanımda önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:

Karbamazepin

Anti-epileptik etkide belirgin değişiklikler olmaksızın, karbamazepin ve aktif metabolitinin plazma düzeylerinde aşamalı azalma görülür. Plazma konsantrasyonlarının dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekir.

Felbemat

Primidonun indüklediği metabolizmadaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma riski ve felbemat etkililik eksikliği riski ile ayrıca Primidon'un plazma konsantrasyonlarında artış riski vardır. Önlem olarak klinik ve biyolojik izlem ve primidon doz ayarlaması gerekmektedir.

Lamotrijin

Primidon'un indüklediği metabolizmadaki artış nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır.

Önlem olarak kombinasyon halinde kullanım süresince ve primidon kesildiğinde klinik ve biyolojik olarak izlem gereklidir.

Okskarbazepin

1) Primidonun plazmasındaki seviyelerinde azalma riski (okskarbazepinin indüklediği metabolizmadaki artış ile).

2) Okskarbazepinin plazma seviyelerinde azalma riski (primidonun indüklediği metabolizmadaki artış ile).

Önlem olarak klinik ve biyolojik izlem ve okskarbazepin/primidon doz ayarlaması gereklidir.

Perampanel

Perampanel plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır.

Fenitoin

1) Önceden primidon ile tedavi olması ve tedaviye fenitoin eklenmesi durumunda: Primidonun plazma seviyelerinde artış riski ve aşırı doz riski (fenitoinin indüklediği metabolizmada azalma ile) vardır.

2) Daha önce fenitoin ile tedavi olması ve tedaviye primidon eklenmesi durumunda, öngörülemeyen etkileşimler:

i) Fenitoinin plazma seviyelerinde azalma (primidonun indüklediği metabolizmada artış ile). Primidonun kesilmesi durumunda fenitoin ile aşırı doz riski vardır.

ii) Fenitoinin plazma seviyelerinde artış riski (metabolizmadaki düşüş ile) vardır.

Önlem olarak klinik ve biyolojik izlem ve kombinasyon kullanımı sırasında ve fenitoin/primidon kesilmesinden sonra doz ayarlaması gereklidir.

Stiripentol

Stiripentol'un indüklediği metabolizmadaki azalma nedeniyle primidon plazma seviyelerinde artış riski vardır.

Önlem olarak klinik ve biyolojik izlem ve primidon doz ayarlaması gereklidir.

Tiagabin

Primidon'un indüklediği metabolizma artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır. Önlem olarak klinik izlem ve tiagabin doz ayarlaması gereklidir.

Valproik asit

- 1) Primidonun plazma seviyelerinde artış riski ve aşırı doz riski vardır (valproik asitin indüklediği metabolizmadaki azalma ile).
- 2) valproik asitin plazma seviyelerinde artış riski ve aşırı doz riski vardır (Primidonun indüklediği metabolizmadaki azalma ile).
- 3) Ensefalopati riskinin artmasıyla birlikte hiperamonyemi riski vardır.

Zonisamid

Primidon'un indüklediği metabolizma artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır. Önlem olarak kombinasyon kullanımı sırasında ve primidonun kesilmesi sonrasında klinik izlem, doz ayarlaması gereklidir.

Benzodiazepinler

Sinir sistemi depresyonu ve aşırı doz alım durumunda ölümcül olabilecek solunum depresyonunda artış riski vardır.

Metadon

Primidon'un indüklediği metabolizma artışı nedeniyle etkililik eksikliği ve yoksunluk sendromu riski vardır. Önlem olarak kombinasyon kullanımı sırasında ve primidonun kesilmesi sonrasında klinik izlem ve doz ayarlaması gereklidir.

Morfin benzeri ajanlar (fentanil dahil)

Aşırı doz durumunda ölümcül olabilecek solunum depresyonunda artış riski vardır. Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır.

Nöroleptikler (Klozapin)

Sinir sistemi depresyonunda artış riski vardır.

Doksisiklin

Primidonun indüklediği metabolizma artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında klinik izlem ve doz ayarlaması gereklidir.

Metronidazol, Dolutegravir, Maravirok

Primidonun indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesi sonrasında klinik izlem doz ayarlaması gereklidir.

Kinin

Primidon'un indüklediği metabolizma artışı nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesi sonrasında klinik izlem doz ayarlaması gereklidir.

Karbazitaksel, Dosetaksel

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır.

İrinotekan

Primidon'un indüklediği metabolizma artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır.

Prokarbazin

Primidon'un indüklediği metabolizma artışı nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonlarında (hipereozinofili, döküntü) artış riski vardır.

Ritonavir ile kombinasyon halinde proteaz inhibitörleri (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, sakinavir, tipranavir)

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak özellikle tedavinin başlangıcında klinik ve biyolojik izlem gereklidir.

Posakonazol, Albendazol

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesi sonrasında klinik ve biyolojik izlem ve doz ayarlaması gereklidir.

Antivitamin K ilaçları (asenokumarol, fluindion, fenindion, varfarin)

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden 8 gün sonra INR takibi ve doz ayarlaması gereklidir.

Beta blokerleri (metoprolol, propranolol)

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır.

Sınıf I A antiaritmikler, Dijitoksin,

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden sonra klinik, EKG, biyolojik takip ve doz ayarlaması gereklidir.

İvabradin

Primidon'un indüklediği metabolizma artışı nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden sonra klinik takip ve doz ayarlaması gereklidir.

Propafenon

Primidon'un indüklediği metabolizma artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden sonra klinik (EKG) takip ve doz ayarlaması gereklidir.

Androjenler

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle androjen plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden 1-2 hafta sonra klinik ve biyolojik izleme ve doz ayarlaması gereklidir.

Glukokortikosteroidler ve mineralokortikosteroidler

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden sonra klinik ve biyolojik izleme ve doz ayarlaması gereklidir.

Tiroid hormonları

Primidon'un indüklediği T3 ve T4 metabolizmasındaki artış nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklindeki kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden sonra biyolojik takip (T3 ve T4 plazma seviyeleri) ve doz ayarlaması gereklidir.

Kontraseptif olmayan östrojenler

Primidon'un indüklediği metabolizmadaki artışı nedeniyle etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklindeki kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden sonra klinik takip ve doz ayarlaması gereklidir.

Beta 2 – antagonistleri (Metoprolol, propranolol)

Primidon'un indüklediği metabolizmadaki artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır.

Folatlar

Kendi metabolizmasının (folatlar kofaktördür) artması nedeniyle primidonun plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklindeki kullanımı sırasında ve folat kullanımının kesilmesinden sonra klinik ve biyolojik takip ile doz ayarlaması gereklidir.

İmmünosupresan ajanlar (siklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus);

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden sonra biyolojik takip ve doz ayarlaması gereklidir.

Demir şelatörleri (deferasiroks)

Primidon'un indüklediği metabolizmadaki artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden sonra kan demir düzeylerinin takibi ve doz ayarlaması gereklidir.

Montelukast, Teofilin

Primidon'un indüklediği metabolizmalarındaki artışı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında azalma ve etkililik eksikliği riski vardır. Önlem olarak kombinasyon şeklinde kullanımı sırasında ve primidon kullanımının kesilmesinden sonra klinik takip ve doz ayarlaması gereklidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar ile ilişkili olarak herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilişkili olarak herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma çağındaki kadın hastalara gebelikte epilepsi ve anti-epileptik ilaç kullanımı ile ilgili riskler konusunda tıbbi tavsiye verilmelidir.

MYSOLİNE, daha az teratojenik tedavi alternatifini haricinde, çocuk doğurma çağındaki kadınlarda ve hamile kadınlarda kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma çağındaki kadınlar, MYSOLENE tedavisi sırasında; hamile kalmamalıdır, gebelikte primidon kullanmanın riskleri konusunda bilgilendirilmelidir, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.5). Gebelik isteniyorsa teratojenik olmayan diğer tedavi alternatiflerinin kullanılması düşünülmelidir.

MYSOLİNE oral kontraseptif ilaçların etkinliğini azaltabilir, bu nedenle doğum kontrol için başka bir etkili yöntem kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Hayvanlarla yapılan çalışmalarda yarı damak gibi teratojenik etkiler belirlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

İnsanlarla yapılan çalışmalardan elde edilen verilerde, yarı damak gibi konjenital anomaliler, kardiyovasküler malformasyonlar ve hipospadiasın insidanslarında artış görülmektedir. Yüz dismorfisi, mikrosefali, nöral tüp etkisi ve parmak anomalileri de ayrıca bildirilmiştir. Yayınlanan veriler doza bağlı etki ilişkisini öne sürmektedir, ancak bu verilerin kanıtlanması gerekmektedir.

Primidon büyük ölçüde fenobarbitale metabolize olur. Fenobarbital plasental engeli aşar. Hayvan çalışmaları (literatür verileri) kemirgenlerde üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Meta-analiz ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, genel popülasyondaki temel malformasyon riskinden yaklaşık 2 ila 3 kat daha yüksek bir majör malformasyon riski göstermiştir (%2-3).

Hamilelik sırasında fenobarbital maruz kalan çocuklar arasında nörogelişimsel bozukluklar bildirilmiştir. Hamilelik sırasında fenobarbital maruz kalan çocuklarda nörogelişimsel bozukluk riski ile ilgili çalışmalar çelişkili olmasına rağmen risk göz ardı edilemez. Klinik öncesi çalışmalar ayrıca olumsuz nörogelişimsel etkiler bildirmiştir (bkz. bölüm 5.3).

MYSOLİNE gebelik döneminde annede epilepsi tedavisi için açık şekilde gerekli olmadıkça (tedavinin sonlandırılması riskli ise ya da alternatif antiepileptik tedaviler uygun değilse) kullanılmamalıdır.

Bir kadın hasta gebelik planladığında ve gebelik durumunda;

Anti-epileptik tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Gebe kalma öncesi hasta riskler hakkında net bir şekilde bilgilendirilmelidir. Daha az teratojen bir terapötik alternatifin olmaması durumu dışında tedavinin kesilmesi önerilir. Primidon ile tedavinin hamilelik sırasında kesinlikle sürdürülmesi gerekiyorsa:

- Minimum etkili doz kullanılması tavsiye edilir
- Hamilelik sırasında primidona maruz kalan kadınlarda folik asit takviyesinin etkinliği doğrulanmamıştır. Bununla birlikte, diğer durumlarda faydası göz önünde bulundurularak, folik asit hamilelik öncesinde ve sırasında önerilebilir.
- Hamilelik sırasında ilaca maruz kalma durumunda, bu tür malformasyonların oluşumunu tespit etmek için özel prenatal izleme başlatılmalıdır. Hastanın folik asit kullanması yada kullanmaması durumundaki malformasyonların taranması benzerdir.

Epilepsi tedavisi gören kadınlarda antiepileptik tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Bu durum, anne ve fetus için ciddi sonuçları olabilecek krizlerin yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir.

Mümkünse her seferinde tek bir ilaç (monoterapi) kullanılmalıdır. Birden fazla anti-epileptik ilaçla kombinasyon şeklinde ilaç kullanımı, monoterapiye göre konjenital malformasyon riskinde artışa neden olabilir.

Yeni doğandaki riskler:

Gebelik sırasında primidon kullanmış annelerden doğan yenidoğanlarda yaşamın ilk 24 saati içinde ortaya çıkan hemorajik sendrom bildirilmiştir. Bu durumu önlemek için; oral K1 vitamininin doğumdan 1 ay önce anne için 10 ila 20 mg/24 saat olarak başlanması ve yeni doğanlar için doğumda başlanması (tek IV enjeksiyonda 1 ila 10 mg) etkili görünmektedir.

Yenidoğan bebeğin fenobarbitale maruz kalması durumunda; özellikle sedasyon, hipotoni ve zayıf emme semptomları oluşabilir.

Nadiren orta derecede yoksunluk sendromu (anormal hareketler, yetersiz emme) bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

Primidon anne sütüne geçmektedir. Emzirme döneminde bebek sedasyon açısından izlenmelidir. Primidon anne sütü ile atıldığı için emzirme sırasında kullanılmamalıdır. Primidon anne sütüne geçtiği için annelerin bebeklerini emzirmesi önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

MYSOLİNE'in erkek ya da kadın üzerindeki üreme yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Hayvanlarda üreme üzerine etkileri gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer birçok antikonvülsif ilacın kullanımında olduğu gibi araç veya makine kullanan hastalar, uyku hali, görmede bozukluklar ve tepki gecikmesi ihtimali konusunda uyarılmalıdır. Primidonun araç veya makine kullanımı üzerinde büyük etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık rastlanan yan etkiler genellikle tedavinin erken evrelerinde görülen uyuşukluk, baş dönmesi ve ataksidir. Tedaviye devam edilmesi ve/veya pozolojinin azaltılması ile ortadan kalkabilirler.

MYSOLİNE ile uzun dönem tedavi gören hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz ve fraktürlerin oluştuğuna dair bildirimler mevcuttur. MYSOLİNE'in kemik metabolizmasını etkileme mekanizması henüz belirlenmemiştir.

Görme bozukluğu, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, nistagmus ve ataksi bildirilmiştir ancak bunlar belirgin olsa dahi genellikle geçicidir. Bazen bu akut ve ciddi semptomları kapsayan ve tedavinin bırakılmasını gerekli kılan idiyosenkratik reaksiyonlar meydana gelebilir.

Pazarlama sonrası gözlemlenen primidona bağlı istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Megaloblastik anemi*, kan diskrazileri (lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık sendromu: ateş, döküntü, hipereozinofili ve karaciğer hasarı ile birlikte sıklıkla görülen çoklu sistemik reaksiyonlar

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Psikotik reaksiyonlar

Bilinmiyor: Anoreksi, libido bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Apati, ataksi, nistagmus

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi

Göz Hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Özellikle deriyi etkileyen alerjik reaksiyonlar (makulopapular, morbilliform veya scarlatiniform döküntüler gibi)

Seyrek: Eksfoliyatif dermatit, lupus eritematozus

Çok seyrek: Ciddi kütanoz advers reaksiyonlar: Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) (bkz. Bölüm 4.4.)

Bilinmiyor: Eozonofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS),

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji, osteomalazi**, fenobarbital ile birlikte Dupuytren kontraktürü

Bilinmiyor: Osteopeni (kemik yoğunluğunda azalma), uzun süreli tedavi gören hastalarda osteoporoz ve kırıklar***.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Yorgunluk

Araştırmalar

Seyrek: Gama-glutamil transferaz (gamma GT) ve alkalın fosfataz dahil hepatik enzimlerde artış

*İstisnai olarak, fenitoin ve fenobarbiton ile olduğu gibi primidon, tedavisinin durdurulmasını gerektiren megaloblastik anemiye neden olabilir. Bu durum folik asit ve/veya B12 vitamini tedavisine cevap verebilir.

**Uzun süreli MYSOLİNE tedavisinde D vitamini katabolizması artabileceği için, D vitamini takviyesine gerek duyulabilir.

***Kemik metabolizmasını etkileyen mekanizma belirlenmemiştir.

şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) 'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr ; e-posta : tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks : 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Primidon büyük ölçüde fenobarbital'e metabolize olur ve alınan doza bağlı olarak aşırı dozda kullanımı ataksi, bilinç kaybı, solunum depresyonu ve koma gibi değişik derecelerde santral sinir sistemi depresyonlarına neden olabilir.

Doz aşımında kristalüri oluşabilir ve bu durum doz aşımından şüphelenilen hastalarda tanı koymaya yardımcı olur.

Zehirlenmenin ciddiyetine göre tedavi mide yıkanması, aktif kömür uygulanması, intravenöz sıvı verilmesi, zorlu alkali diürezis (idrar pH'sının 8.0 olmasının sağlanması) ve genel destek önlemlerini kapsamalıdır. Hayatı daha çok tehdit eden durumlarda hemoperfüzyon (eğer hasta hipotansif ise) veya hemodiyaliz etkilidir. Spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler (Barbitüratlar ve türevleri)

ATC kodu: N03AA03

Primidonun etkinliği, üç aktif maddenin antikonvülsan özelliklerine bağlıdır; bunlar primidonun kendisi ve iki ana metaboliti olan fenobarbiton ve feniletılmalonamiddir. Bu üç aktif maddenin klinik antikonvülsan etkiye bağlı katkıları kesin olarak tespit edilmemiştir. Ayrıca, primidonun bu metabolitlerin olası bir katkısıyla titremeyi (tremoru) bastırđı gösterilmiştir. Diğer antikonvülsanlarda olduğu gibi primidonun kesin etki mekanizmasının bilinmemesine karşın, barbitürat ve türevleri olarak aşağıda belirtilen yollarla, özellikle de iyonik akımın değişimine göre nöronal membran üzerindeki etkilerin temel bir rol oynaması muhtemeldir.

- Merkezi sinir sisteminde temel inhibitör nörotransmitter olan gamma-aminobutirik asidin (GABA) etkisinin uzaması ve güçlendirilmesi: Barbitüratlar, pozitif allosterik modülatörler olarak ve yüksek dozlarda GABA_A reseptörlerinin agonistleri olarak davranırlar.

- Merkezi sinir sisteminde başlıca uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın etkisinin inhibisyonu: Barbitüratlar, AMPA ve kainat reseptörlerini, glutamat reseptörlerinin alt tiplerini bloke eder.

Primidon ayrıca tremor sırasında gözlenen yüksek frekanslı nöronların tekrarlayan iletişimlerini ve transmembran sodyum ve kalsiyum kanallarının iyon hareketlerinin değişimini azaltır. Bu özelliklerin hepsi, primidon için hem antikonvülsan hem de antitremor aktivitelerinin bir açıklaması olarak ileri sürülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Primidon gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olur, ilacın alınmasından yaklaşık üç saat sonra doruk plazma düzeylerine ulaşılır. Terapötik kan konsantrasyonunun 5-10 mg/mL arasında olduğu bilinmektedir.

Dağılım:

Primidon tüm organ ve dokulara dağılım gösterir: Kan-beyin engelini ve plasental engeli aşar ve anne sütüne geçer (bkz. Bölüm 4.6). Fiziksel-kimyasal özellikleri nedeniyle primidon, plazma proteinlerine kısmen (yaklaşık % 35) bağlanır.

Biyotransformasyon:

Primidon karaciğerde kısmen antikonvülsan aktiviteye sahip iki metabolite (fenobarbital ve feniletilmalonamid) metabolize olur.

Primidon, diğer antikonvülsanlar gibi karaciğer enzimlerini indükleyebilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5)

Eliminasyon:

Primidonun eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir ve bu, ana metabolitlerinden önemli ölçüde daha kısadır: PEMA (10-25 saat) ve fenobarbital (50-160 saat). Eliminasyon, %40 değişmemiş ilaç ve %28 PEMA olacak şekilde esas itibari ile idrarla olur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Primidon terapötik aralıkta doğrusal kinetik göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan toksisite

14 gün süreyle 900 mg/kg'a varan doz uygulanan farelerle ve 1.100 mg/kg'a kadar doz uygulanan sıçanlarla yapılan çalışmalarda anormal duruş, ataksi ve letarji gözlenmiştir. 14 hafta süreyle ve 1.100 mg/kg'a kadar doz uygulanan farelerde yapılan çalışmalarda ataksi, letarji ve santrilobüler hepatosit hipertrofisi gözlenmiştir. 14 hafta süreyle ve 400 mg/kg'a kadar doz uygulanan sıçanlarda yapılan çalışmalarda, santrilobüler hepatosit hipertrofisi ve kronik hipertrofi gözlenmiştir. 6 ay süreyle 165 mg/kg'a kadar doz uygulanan köpeklerde yapılan çalışmalarda hepatoselüler hipertrofi gözlenmiştir.

Genotoksisite

Primidonun bir Salmonella typhimurium suşunda (TA1535) mutajenik olduğu gösterilmiştir. Diğer in vitro ve in vivo testlerde genotoksisite görülmemiştir. Bu nedenle, insanlara genotoksisite riski tamamen göz ardı edilemez.

Karsinojenite

2 yıllık karsinojenite çalışmalarında, farelerde, hepatosellüler neoplazma ve erkek farelerde ve erkek sıçanlarda, tiroid adenomlarının insidansında artış görülmüştür. Mevcut verilerin çoğu primidonun kanser oluşturuıcı etkisini tam olarak göstermese de, insanlar için herhangi bir risk tamamen göz ardı edilemez.

Üreme toksisitesi

Gebelik süresince dişi farelerde 150 mg/kg'a kadar dozlarda yapılan bir çalışmada, primidon teratojenite göstermiştir. Fetusta palatin yarıklar da dahil olmak üzere malformasyon sıklığında artış gözlenmiştir.

5 gün tedavi edilen erkek farelerde, sperm başı anormalliklerinin insidansında doza bağlı olarak önemli bir artış gözlenmiştir. 14 hafta süreyle primidon uygulanan dişi farelerde, yumurtalık (over) döngüsünde uzama gözlenmiştir.

Yayınlanmış çalışmalar, fenobarbitale (primidon ana metaboliti) maruz kalan kemirgenlerde teratojenik etkiler (morfolojik kusurlar) bildirmiştir. Yarık damak tüm prelinik çalışmalarda tutarlı bir şekilde rapor edilmiştir, ancak tekli çalışmalarda veya türlerde başka malformasyonlar da rapor edilmiştir (örn. göbek fıtığı, spina bifida, eksensefali, ekzompalos ve kaynamış kaburgalar).

Ek olarak, yayınlanan çalışmalardan elde edilen veriler tutarsız olsa da gebelik sırasında veya erken doğum sonrası dönemde sıçanlara/farelere verilen fenobarbital, lokomotor aktivite, idrak ve öğrenme modellerindeki değişiklikler dahil olmak üzere olumsuz nörogelişim etkileri ile ilişkilendirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon

Jelatin (sığıır jelatini)

Kalsiyum karboksimetilselüloz

Magnezyum stearat

Stearik asit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, blister ambalajda 30 tablet içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Emre Ecza İlaç Aşı Sanayi Ticaret ve Danışmanlık Ltd. Şti.
Gölbaşı / Ankara

8. RUHSAT NUMARASI

2018/320

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 21.06.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ