

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mysoline 250 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 250 mg primidon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, ronde, biconvexe tablet met een breukstreep op de ene zijde en vlak aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Mysoline is een anticonvulsivum dat kan worden toegediend bij "grand mal" en psychomotorische epilepsie, bij focale of Jacksoniaanse aanvallen en het beheersen van myoclonische en akinetische aanvallen.

Mysoline kan gebruikt worden als additionele therapie bij "petit mal" geassocieerd aan andere epilepsietypes.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het antwoord van de ene patiënt op een bepaalde dosis zal zeer dikwijls verschillen van dit van een andere patiënt. De behandeling moet dus steeds individueel worden bepaald.

De behandeling met primidon moet in de laagst mogelijke dosis worden opgestart en moet 's avonds worden toegediend om de neurologische en spijsverteringsbijwerkingen die tijdens de eerste paar weken van de behandeling kunnen optreden tot een minimum te beperken. Als de eerste dosis goed wordt verdragen, moet de dagelijkse dosis worden verdeeld over 2 gelijke innames, één 's ochtends en één 's avonds. Zo blijft de serumconcentratie van primidon de hele dag boven de therapeutische drempel.

#### **Patiënten behandeld met andere anticonvulsiva**

Wanneer de aanvallen met andere anticonvulsiva onvoldoende worden beheerst of als er storende bijwerkingen optreden, kan Mysoline gebruikt worden om de toegepaste behandeling aan te vullen of te vervangen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Geef eerst Mysoline in progressief stijgende dosis naast de reeds ingestelde therapie.

Wanneer men een degelijk resultaat verkregen heeft en men reeds minstens de helft van de vermoedelijk vereiste dosis aan Mysoline geeft, kan men proberen de vorige behandeling weg te laten.

Dit zal men steeds geleidelijk doen over een periode van minstens twee weken, gedurende dewelke men de dosis Mysoline kan opvoeren om de aanvallen te blijven beheersen.

Men mag nooit de vorige behandeling te plots afbreken, zo niet kan een status epilepticus optreden.

Wanneer de behandeling met Mysoline moet stopgezet worden of vervangen worden door een ander geneesmiddel, moet de dosering geleidelijk afgebouwd worden teneinde een verhoogd optreden van het aantal aanvallen te vermijden. De periode van afbouwen van de behandeling kan tot 3 weken duren afhankelijk van de toegediende dosis en de toestand van de patiënt. Eventueel kan simultaan een vervangende therapie geleidelijk ingesteld worden evenredig met de dosisvermindering van Mysoline. In geval van heropflakkeren van de

epileptische manifestaties dient de dosis verhoogd te worden (zie eveneens rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Bij sommige patiënten kan het raadzaam zijn om een hogere dosis toe te dienen wanneer de aanvallen frequenter worden. Bijvoorbeeld:

- 1) als de aanvallen 's nachts plaatsvinden, kan de dagelijkse dosis volledig of grotendeels 's avonds worden toegediend;
- 2) als de aanvallen gepaard gaan met een bepaalde gebeurtenis, zoals het begin van de menstruatie, is een lichte verhoging van de aangewezen dosis vaak gunstig.

- Bij volwassenen:

*Startdosis:* over het algemeen 125 mg (een halve tablet van 250 mg) in één keer 's avonds. Daarna wordt de dagelijkse dosis om de 3 dagen verhoogd in stappen van 125 mg totdat de patiënt 500 mg per dag krijgt. Daarna wordt de dagelijkse dosis om de 3 dagen verhoogd met 250 mg, totdat de aanvallen onder controle zijn of totdat de maximaal verdraagbare dosis is bereikt. Deze kan oplopen tot 1,5 g per dag.

*Onderhoudsdosis:*

	<b>Tabletten (250 mg)</b>	<b>Milligram</b>
Volwassenen	3 – 6	750 – 1500

- Bij pediatrische patiënten:

*Startdosis:* over het algemeen 125 mg (een halve tablet van 250 mg) in één keer 's avonds. Daarna wordt de dagelijkse dosis om de 3 dagen verhoogd in stappen van 125 mg totdat de patiënt 500 mg per dag krijgt. Daarna wordt de dagelijkse dosis om de 3 dagen verhoogd met 125 mg, totdat de aanvallen onder controle zijn of totdat de maximaal verdraagbare dosis bij het kind is bereikt.

*Onderhoudsdosis:*

	<b>Tabletten (250 mg)</b>	<b>Milligram</b>
Kinderen jonger dan 2 jaar	1 – 2	250 – 500
Kinderen van 2 tot 5 jaar	2 – 3	500 – 750
Kinderen van 6 tot 9 jaar	3 – 4	750 – 1000
Kinderen ouder dan 9 jaar	3 – 6	750 – 1500

Bijzondere populaties:

Patiënten met nierfalen

Aangezien de eliminatie van primidon door de nieren verminderd is bij patiënten met nierfalen, moet de dosering worden aangepast op basis van de klinische respons en de controle van biologische parameters.

Patiënten met leverfalen

Aangezien het levermetabolisme van primidon verminderd is bij patiënten met ernstig leverfalen, moet de dosering worden aangepast op basis van de klinische respons en de controle van biologische parameters.

Wijze van toediening

In veel gevallen zal het mogelijk zijn Mysoline alleen toe te dienen, doch in sommige gevallen zal men Mysoline moeten gebruiken samen met andere anticonvulsiva of een ondersteunende behandeling.

Mysoline wordt peroraal toegediend.

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

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor fenobarbital of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij patiënten met acute intermitterende porfyrie.

Vanwege geneesmiddelinteracties (inductie van CYP450) is de combinatie van primidon met de volgende geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5):

- Bepaalde schimmelwerende middelen (voriconazol, isavuconazol).
- Bepaalde antivirale middelen (cobicistat, daclatasvir, dasabuvir, ledipasvir, nelfinavir, ombitasvir + paritaprevir, rilpivirine, telaprevir, sofosbuvir).
- Overige (lurasidon, delamanid, cholzuur, sint-janskruid).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### **Bijzondere waarschuwingen**

Primidon is niet effectief bij epileptische absences en myoclonische aanvallen, die soms verergerd kunnen worden.

Vanwege het verdoovende effect wordt aanbevolen de behandeling met primidon 's avonds toe te dienen en te beginnen met de laagste dosis, waarna de dosis geleidelijk aan wordt verhoogd (zie rubriek 4.2).

In zeldzame gevallen kan de introductie van een anti-epilepticum gevolgd worden door een opflakking van aanvallen of het verschijnen van een nieuw type aanval bij de patiënt, onafhankelijk van de schommelingen die waargenomen worden bij bepaalde epileptische aandoeningen. Wat primidon betreft, kunnen de oorzaken van deze verergeringen de volgende zijn: een onjuiste keuze van medicatie met betrekking tot de aanvallen of het epileptische syndroom van de patiënt, een verandering in of farmacokinetische interactie met een gelijktijdige anti-epileptische behandeling, toxiciteit of overdosering. Er is misschien geen andere verklaring dan een paradoxale reactie.

Als primidon wordt stopgezet, wordt vervangen door een ander anti-epilepticum of zelf de vervanger van een ander anti-epilepticum is, moet de medicatie stapsgewijs worden af- en/of opgebouwd om een toename in de frequentie van de aanvallen te vermijden.

Langdurig gebruik wordt in verband gebracht met het risico op tolerantie en afhankelijkheid van het geneesmiddel. Om ontwenningverschijnselen zoals gegeneraliseerde aanvallen en status epilepticus te voorkomen, moet de behandeling geleidelijk worden onderbroken.

De behandeling mag nooit abrupt worden stopgezet, vanwege het risico op een terugkeer van de aanvallen en status epilepticus, vooral als er ook sprake is van alcoholisme.

Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden toegediend en een verlaging van de dosis kan raadzaam zijn bij toediening aan kinderen, ouderen of patiënten met een verminderde nier-, lever- of ademhalingsfunctie.

Primidon (Mysoline) is een krachtige onderdrukker van het centrale zenuwstelsel en wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd tot fenobarbital. Bij langdurig gebruik bestaat het risico op tolerantie, afhankelijkheid en een ontwenningreactie na het abrupt stopzetten van de behandeling.

Primidon kan ook het vitamine D-metabolisme verstoren en patiënten vatbaar maken voor het ontstaan van botaandoeningen. Bij een langdurige behandeling met primidon kan een vitamine D-supplement noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.8).

Net als bij fenytoïne en fenobarbital kan in uitzonderlijke situaties megaloblastaire anemie ontstaan, waardoor de behandeling met primidon moet worden stopgezet. Deze aandoening kan reageren op de toediening van foliumzuur en/of vitamine B12 (zie rubriek 4.8).

Zelfmoordgedachten en -gedrag zijn gemeld bij patiënten die bij verschillende indicaties met anti-epileptica werden behandeld. Uit een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies naar anti-epileptica is ook een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag gebleken. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en op basis van de beschikbare gegevens kan de mogelijkheid van een verhoogd risico door Mysoline niet worden uitgesloten.

Patiënten moeten dus worden gecontroleerd op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag, en er moet een passende behandeling worden overwogen. Daarom moeten patiënten (en hun verzorgers) worden geadviseerd om medisch advies in te winnen als er tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag optreden.

#### Ernstige huidreacties

Levensbedreigende huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) (ook syndroom van Lyell genoemd) 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 tekenen en 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 tekenen of symptomen van SJS, TEN of DRESS (bijvoorbeeld progressieve huiduitslag, vaak met blaren of letsels van het slijmvlies) zich voordoen, dient de behandeling met Mysoline onmiddellijk 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 of fenobarbital onder geen enkele voorwaarde opnieuw gebruikt te worden door deze patiënt, en dit gedurende de rest van zijn leven (zie rubriek 4.8).

#### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Fenobarbital is de belangrijkste metabooliet van primidon. Daarom moet rekening gehouden worden met de bijzondere waarschuwingen met betrekking tot fenobarbital.

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 in de vruchtbare leeftijd tenzij het potentiële voordeel zwaarder weegt dan de risico's, na overweging van andere geschikte behandelmogelijkheden. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd 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 in de vruchtbare leeftijd moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste inname. Ten gevolge van enzyminductie kan fenobarbital leiden tot het falen van de therapeutische werking van orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden geadviseerd andere anticonceptiemethoden te gebruiken (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, moet 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 moet worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zij zwanger zijn of denken zwanger te kunnen zijn tijdens de behandeling met primidon.

## **Voorzorgen bij gebruik**

Net zoals fenobarbital is primidon een enzyminductor die wellicht de werkzaamheid van bepaalde geneesmiddelen zal verminderen door het metabolisme geleidelijk te versnellen (zie rubriek 4.5).

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

Primidon wordt, net zoals zijn belangrijkste metaboliet fenobarbital, gemetaboliseerd door de CYP450-iso-enzymen (voornamelijk CYP3A4). Primidon is dus zowel de oorzaak als het voorwerp van een aantal farmacokinetische interacties.

Primidon en zijn metaboliet fenobarbital zijn krachtige inductoren van de CYP-iso-enzymen (in het bijzonder CYP3A4) en zullen daarom waarschijnlijk de plasmaconcentraties verlagen van geneesmiddelen die in hoge mate door deze enzymen worden gemetaboliseerd en mogelijk hun werkzaamheid verminderen.

### **Gecontra-indiceerde combinaties (zie rubriek 4.3)**

- Risico op een verlaagde primidonconcentratie in het plasma en risico op gebrek aan werkzaamheid.
  - Sint-janskruid
- Risico op een verlaagde concentratie in het plasma door een verhoogd metabolisme veroorzaakt door primidon.
  - Antivirale middelen: cobicistat, daclatasvir, dasabuvir, ledipasvir, nelfinavir, ombitasvir + paritaprevir, rilpivirine, telaprevir, sofosbuvir
  - Schimmelwerende middelen: voriconazol, isavuconazol
  - Geneesmiddelen die op het zenuwstelsel inwerken (met uitzondering van anti-epileptica): lurasidon
  - Infectiewerende middelen: delamanid

### **Afgeraden combinaties**

- Risico op een verlaagde concentratie in het plasma door een verhoogd metabolisme veroorzaakt door primidon.
  - Geneesmiddelen die op het zenuwstelsel inwerken (met uitzondering van anti-epileptica): mianserine, oxycodon, quetiapine, sertraline
  - Infectiewerende middelen: telitromycine, bedaquiline
  - Antineoplastische middelen: tyrosinekinaseremmers (axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, olaparib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, vismodegib), ifosfamide (+ verhoogd risico op neurotoxiciteit ten gevolge van een door primidon geïnduceerde verhooghet metabolisme), eribuline
  - Antivirale middelen: boceprevir (klinische en biologische controle, vooral bij het opstarten van de combinatie), simeprevir
  - Schimmelwerende middelen: itraconazol
  - Antistollingsmiddelen: apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ticagrelor
  - Cardiovasculaire middelen: bosentan, nimodipine, dronedaron, macitentan, ranolazine
  - Hormonale middelen: abirateron, ulipristal
  - Andere therapeutische klassen: oestroprogestagene anticonceptie (zie rubriek 4.4 en 4.6), ivacaftor, praziquantel
- **Overige:**
  - Alcohol: verhoogd risico op verdovende effecten door primidon en alcohol

## **Combinaties die onderworpen zijn aan voorzorgen bij gebruik**

- Risico op een verlaagde primidonconcentratie in het plasma en risico op gebrek aan werkzaamheid.

Andere anti-epileptica: oxcarbazepine

- Risico op een verhoogde primidonconcentratie in het plasma en risico op overdosering van primidon.

Andere anti-epileptica: felbamaat, fenytoïne, stiripentol, valproïnezuur

- Risico op een verlaagde concentratie in het plasma door een verhoogd metabolisme veroorzaakt door primidon.
  - Andere anti-epileptica: carbamazepine, felbamaat, lamotrigine, oxcarbazepine, perampanel, fenytoïne, tiagabine, valproïnezuur, zonisamide
  - Geneesmiddelen die op het zenuwstelsel inwerken (met uitzondering van anti-epileptica): Benzodiazepines (+ verhoogd risico op onderdrukking van het zenuwstelsel en verhoogd risico op ademdepressie, mogelijk fataal bij overdosering), methadon, morfinomimetica (waaronder fentanyl) (+ verhoogd risico op ademdepressie, mogelijk fataal bij overdosering), neuroleptica (clozapine) (+ verhoogd risico op onderdrukking van het zenuwstelsel)
  - Infectiewerende middelen: doxycycline, metronidazol, kinine
  - Antineoplastische middelen: cabazitaxel, docetaxel, irinotecan, procarbazine
  - Antivirale middelen: dolutegravir, maraviroc, proteaseremmers in combinatie met ritonavir (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)
  - Schimmelwerende middelen: posaconazol
  - Antiwormmiddelen: albendazol
  - Antistollingsmiddelen: vitamine K-antagonisten (acenocoumarol, fluïndion, fenindion, warfarine)
  - Cardiovasculaire middelen: bètablokkers (metoprolol, propranolol), antiaritmica klasse IA, digitoxine, ivabradine, propafenon
  - Hormonale middelen: androgenen, glucocorticoïden en mineralocorticoïden, schildklierhormonen, niet-contraceptieve oestrogestagenen
  - Andere therapeutische klassen: folaten, immunosuppressiva (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus), ijzerchelatoren (deferasirox), montelukast, theofylline, paracetamol (primidon kan het toxische effect op de lever verhogen bij een overdosering van paracetamol)

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Contraceptie

Fenobarbital is de belangrijkste metaboliet van primidon.

Fenobarbital dient niet te worden gebruikt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, 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 primidon bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met primidon en gedurende 2 maanden na de laatste inname. Ten gevolge van enzyminductie kan fenobarbital leiden tot het falen van de therapeutische werking van orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden geadviseerd om tijdens de behandeling met primidon andere anticonceptiemethoden te gebruiken, bijvoorbeeld twee aanvullende vormen van anticonceptie waaronder een barrièremethode, een oraal anticonceptiemiddel met hogere doses oestrogeen, of een niet-hormonaal intra-uterien hulpmiddel (zie rubriek 4.5)

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geïnformeerd over en inzicht krijgen in het risico van mogelijke schade aan de foetus in verband met het gebruik van primidon tijdens de zwangerschap en het belang van het plannen van een zwangerschap.

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

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

### Zwangerschap

#### *Risico in verband met anti-epileptica in het algemeen*

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 metaboliet, fenobarbital*

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 hypospadië, dysmorfe gelaatskenmerken, neurale buiseffecten, craniofaciale dysmorphie (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 kortere 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).

Primidon 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 primidon 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 ontwenningsverschijnselen optreden, waaronder sedatie, hypotonie en zuigstoornissen.

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

### Pasgeborene

Anti-epileptica, en in het bijzonder fenobarbital (metaboliet van primidon), kunnen het volgende hebben veroorzaakt:

- Soms een hemorragisch syndroom in de eerste 24 levensuren bij de pasgeborene van een behandelde moeder. Preventie met orale vitamine K1 in een dosis van 10 tot 20 mg/24 uur bij de moeder in de maand voorafgaand aan de bevalling en een geschikte inname bij de pasgeborene bij de geboorte (1 tot 10 mg als intraveneuze injectie) lijken effectief te zijn.
- Ontwenningverschijnselen bij pasgeborenen die zijn blootgesteld aan fenobarbital tijdens het derde trimester van de zwangerschap, met name sedatie, hypotonie en slecht zogen.

### Borstvoeding

Niet aanbevolen, omdat een mogelijke sedatie kan leiden tot problemen met zogen, wat kan resulteren in een slechte gewichtscurve in de periode onmiddellijk na de geboorte.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies uitgevoerd.

Er zijn geen gegevens over het effect van primidon op de vruchtbaarheid bij de mens.

Bij dieren zijn effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Door het risico op slaperigheid, wazig zien en een verhoogde reactietijd heeft primidon een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Autorijden wordt afgeraden, vooral aan het begin van de behandeling.

Epilepsie op zich kan echter een groter probleem vormen voor de rijvaardigheid en voor het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

Aan het begin van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen slaperigheid, duizeligheid, ataxie en apathie; deze kunnen optreden en hebben de neiging te verdwijnen bij voortzetting van de behandeling en/of verlaging van de dosering.

Soms kan een idiosyncratische reactie optreden die leidt tot visuele stoornissen, misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid, braken, nystagmus en ataxie; deze symptomen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard, zelfs als ze ernstig zijn. Levensbedreigende huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (ook bekend als het syndroom van Lyell) en syndromen die het gevolg zijn van overgevoeligheid voor een geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Bij acute en ernstige vormen moet de behandeling worden stopgezet.

Hieronder volgt een overzicht van andere bijwerkingen die zijn waargenomen na het in de handel brengen. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeemorgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Megaloblastaire anemie*, leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden	Lymfadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zelden	Persoonlijkheidsveranderingen, psychotische reacties

	Zeer zelden	Libidostoornissen
	Niet bekend	Zelfmoordgedachte**, hallucinatie, verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Apathie, ataxie, wazig zien, nystagmus, slaperigheid
	Soms	Hoofdpijn, duizeligheid
	Niet bekend	Evenwichtsstoornis
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Allergische reacties die vooral de huid aantasten, waaronder maculopapulaire, morbilliforme of scarlatiniforme uitslag
	Zelden	Exfoliatieve dermatitis
	Zeer zelden	Ernstige huidbijwerkingen: er zijn gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell) gemeld (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Syndroom ten gevolge van overgevoeligheid voor een geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4), pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Lupusachtig syndroom, artralgie, osteomalacie*** Wat fenobarbital betreft, ziekte van Dupuytren
		Verminderde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en fracturen bij langdurige behandeling met Mysoline****
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Dorstgevoel, polyurie, oedeem
Onderzoeken	Niet bekend	Verhoging van leverenzymen, waaronder gammaglutamyltransferase (GGT) en alkalische fosfatase

\* In uitzonderlijke gevallen kan primidon, net zoals fenytoïne en fenobarbital, megaloblastaire anemie veroorzaken, waardoor de behandeling moet worden stopgezet. Deze symptomen kunnen reageren op behandeling met foliumzuur en/of vitamine B12.

\*\* Zie rubriek 4.4

\*\*\* Bij een langdurige behandeling met primidon kan een vitamine D-supplement noodzakelijk zijn, omdat het katabolisme van vitamine D verhoogd kan zijn.

\*\*\*\* Het mechanisme waarmee primidon het botmetabolisme verstoort, is niet geïdentificeerd.

Als de behandeling wordt stopgezet, moet het risico op bijwerkingen altijd worden afgewogen tegen het risico op epileptische aanvallen. De beslissing om al dan niet te stoppen met de behandeling ligt uitsluitend bij de behandelend arts, die rekening houdt met de ernst van de bijwerkingen en de toestand van de patiënt. Vaak is een verlaging van de dosis voldoende.

#### 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:

## **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **4.9 Overdosering**

Primidon wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot fenobarbital. Overdosering resulteert in verschillende gradaties van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel die, afhankelijk van de ingenomen dosis, het volgende kunnen inhouden: ataxie, bewustzijnsverlies, ademhalingsdepressie, kenmerkende kristallurie, huidletsels en coma.

Kristallurie kan optreden in het geval van overdosering en dit kan een manier zijn om een overdosering van primidon vast te stellen wanneer men dit vermoedt. Afhankelijk van de ernst van de intoxicatie moet deze behandeld worden met o.a. toediening van actieve kool, intraveneuze toediening van vloeistof en algemene ondersteuningsmaatregelen.

In kritieke situaties zijn hemoperfusie (voor hypotensieve patiënten) en hemodialyse effectief. Er is geen specifiek antidotum.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie : anti-epileptica, ATC-code : N03AA03.

Mysoline is een anti-convulsivum.

De activiteit van Mysoline is te danken aan de anticonvulsieve eigenschappen van 3 actieve bestanddelen, namelijk primidon en zijn 2 voornaamste metabolieten, fenobarbital en fenylethylmalonamide.

De relatieve bijdrage van de 3 bestanddelen tot het klinische anticonvulsieve effect werd nog niet duidelijk aangetoond. Hoewel het precieze werkingsmechanisme van Mysoline onbekend is, beïnvloeden deze verbindingen, net als barbituraten en hun derivaten, rechtstreeks de prikkelbaarheid van het neuronale membraan door:

- verlenging en versterking van het effect van gamma-aminoboterzuur (GABA), de belangrijkste remmende neurotransmitter van het centrale zenuwstelsel: barbituraten werken als positieve allosterische modulatoren en, bij hogere doses, als GABA<sub>A</sub>-receptoragonisten;
- remming van het effect van glutamaat, de belangrijkste stimulerende neurotransmitter van het centrale zenuwstelsel: barbituraten remmen de AMPA- en kaïnaatreceptoren, beide zijn subtypes van de glutamaatreceptoren.

De combinatie van deze verschillende acties verklaart wellicht de anti-epileptische activiteit, maar misschien ook de bijwerkingen.

Zoals andere anticonvulsiva kan Mysoline leverenzymen induceren. Er bestaat een theoretisch risico op leverbeschadiging met Mysoline.

Mysoline kan eveneens een invloed hebben op het vitamine D-metabolisme, wat aanleiding kan geven tot de ontwikkeling van osteoporose.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Mysoline wordt snel en nagenoeg volledig opgenomen uit de gastro-intestinale tractus. Piekplasmaconcentraties worden gewoonlijk bereikt binnen 3 uur na orale toediening.

#### Distributie

Primidon wordt goed verdeeld over alle organen en weefsels: het gaat door de bloed-hersenbarrière en de placenta en wordt uitgescheiden in moedermelk (zie rubriek 4.6). Door zijn fysisch-chemische eigenschappen bindt primidon zich slechts gedeeltelijk aan de plasma-eiwitten (aan ongeveer 35%). Het distributievolume bedraagt  $\pm 0,6$  l/kg (afhankelijk van gelijktijdig gebruikte medicatie).

#### Biotransformatie

Primidon wordt in de lever gedeeltelijk gemetaboliseerd tot fenobarbital en fenylethylmalonamide (PEMA), met anti-epileptische werking.

#### Eliminatie

De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 10 uur voor primidon, 16 uur voor fenylethylmalonamide (PEMA) en ongeveer 70 uur voor fenobarbital.

Primidon wordt via de urine geëlimineerd, voornamelijk in onveranderde vorm (ongeveer 40%) en als PEMA (28%).

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

#### Toxiciteit na herhaalde toediening

Hypertrofie van de centrilobulaire hepatocyten is waargenomen bij muizen en ratten die 14 weken lang klinisch significante doses primidon kregen, vergelijkbaar met de doses die bij mensen worden gebruikt.

Er is ook hepatocellulaire hypertrofie waargenomen bij honden die 6 maanden lang klinisch significante doses primidon kregen, vergelijkbaar met de doses die bij mensen worden gebruikt.

#### Genotoxiciteit

Primidon blijkt mutageen te zijn voor een stam van *Salmonella typhimurium* (TA1535).

Andere tests in vitro en in vivo hebben geen genotoxisch potentieel aangetoond. Bijgevolg is het risico op genotoxiciteit bij de mens onbekend.

#### Carcinogeniciteit

Uit standaard carcinogeniteitsstudies die werden uitgevoerd over een periode van 2 jaar, is een verhoogde incidentie van hepatocellulaire tumoren gebleken bij muizen en schildklieradenomen bij muizen en ratten bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met de blootstellingsniveaus bij mensen, wat van klinisch belang kan zijn. Hoewel op basis van de meeste beschikbare gegevens de carcinogeniciteit van primidon niet volledig kan worden aangetoond, kan het risico voor de mens niet worden uitgesloten.

#### Reproductietoxiciteit

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.

Bovendien, 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 ongewenste effecten op de neurologische ontwikkeling, waaronder veranderingen in de locomotorische activiteit, cognitie en leerpatronen.

Bij dieren zijn effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met die bij mensen en die klinisch significant kunnen zijn.

Primidon veroorzaakte een vermindering van het gewicht van de zaadblaasjes en een verlenging van de oestruele cyclus bij muizen.

Bij mannetjesmuizen die gedurende 5 dagen werden behandeld, werd een dosisafhankelijke toename van afwijkingen aan de spermakop waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polyvidone – gelatine – calciumcarboxymethylcellulose – magnesiumstearaat – stearinezuur.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren op kamertemperatuur (15°C-25°C) en ter bescherming tegen licht en vocht.  
De verpakking zorgvuldig gesloten houden.

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

Blisterverpakkingen in pvc met 90 en 180 tabletten.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

SERB  
32 rue de Monceau - 75008 Paris  
FRANKRIJK

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

BE079037

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 01/01/1962.  
Datum van laatste verlenging : 06/12/2012.

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

Datum van goedkeuring : 01/2026