

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mylepsinum®

250 mg, Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Primidon

Jede Tablette enthält 250 mg Primidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Tablette mit Kreuzbruchkerbe auf einer Seite, Prägung „M“ auf der anderen Seite, glatte Flächen, unversehrte Kanten, einheitliches Aussehen.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Epileptische Anfälle, besonders Grand-mal-Anfälle, fokale Anfälle (Jackson-Anfälle, Adversivkrämpfe, psychomotorische Anfälle u.a.), myoklonische Anfälle des Jugendalters (Impulsiv-Petit-mal).
- Bei Absencen und anderen kindlichen Petit-mal-Epilepsien ist Primidon bei entsprechenden EEG-Anzeichen als Grand-mal-Prophylaxe indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Therapie wird einschleichend bis zur optimal wirksamen Dosis aufgebaut. Es empfiehlt sich, mit Tagesdosen von 60 - 125 mg zu beginnen und individuell die Dosis um im Mittel 125 mg zu erhöhen.

Die Gabe der durchschnittlichen Erhaltungsdosis erfolgt üblicherweise in 2 - 3 Einzeldosen und beträgt bei Kindern 20 mg/kg Körpergewicht/Tag, bei Erwachsenen 15 mg/kg Körpergewicht/Tag. Das entspricht einer Tagesgesamtdosis von 250 - 500 mg für Kinder bis zu 2 Jahren, 500 - 750 mg für Kinder von 2 - 5 Jahren, 750 - 1000 mg für Kinder von 6 - 9 Jahren bzw. 750 - 1500 mg für Kinder ab 9 Jahre sowie Erwachsene.

Soweit nicht anders verordnet, wird folgende Dosierung für nicht vorbehandelte Patienten empfohlen (siehe Tabelle).

tägliche Gesamtdosis (Tabletten)						
	Kinder 2-5 Jahre*		Kinder 6-9 Jahre		Kinder über 9 Jahre und Erwachsene	
Zeitplan	morgens	abends	morgens	abends	morgens	abends
1.-3. Tag	-	¼	¼	¼	¼	¼
4.-7. Tag	-	½	¼	½	½	½
2. Woche	¼	½	½	1	1	1
3. Woche	½	1	1	1	1 ½	1 ½
ab 4. Woche	1	1	1	2	1 ½	1 ½
durchschnittl. Erhaltungsdosis	2-3 Tabletten 500-750 mg		3-4 Tabletten 750-1000 mg		3-6 Tabletten 750-1500 mg	

* Säuglinge und Kleinkinder sollten gegebenenfalls mit geeigneteren Darreichungsformen behandelt werden.

Bei einigen Patienten kann es ratsam sein, dann eine höhere Dosis zu geben, wenn die Anfallshäufigkeit am größten ist, z.B. sollte bei vorwiegend nächtlichen Anfällen die höhere oder sogar die gesamte Dosis abends eingenommen werden. Auch bei Anfällen, die mit bestimmten Ereignissen einhergehen, z.B. mit der Regelblutung, kann es ratsam sein, die Dosis zu der entsprechenden Zeit zu erhöhen.

Wenn die Behandlung mit einem anderen Antikonvulsivum allein nicht ausreicht oder ein anderes Arzneimittel durch *Mylepsinum®* ersetzt werden soll, z.B. wegen störender Nebenwirkungen, erhalten die Patienten in den ersten 3 Tagen abends ½ bis 1 Tablette *Mylepsinum®* (entspr. 125-250 mg Primidon) zu der bereits bestehenden Behandlung. In Abständen von 3 Tagen kann um die gleiche Menge gesteigert werden, bis etwa die Hälfte der als notwendig angesehenen Gesamtdosis erreicht ist. Dann kann innerhalb von 2 Wochen das bisherige Medikament schrittweise abgesetzt und die Steigerung der *Mylepsinum®* -Dosis fortgesetzt werden. Wird das zuvor verabreichte Arzneimittel zu schnell abgesetzt, kann eine Reihe epileptischer Anfälle (Status epilepticus) ausgelöst werden. Wenn die vorherige Behandlung mit einem Barbiturat erfolgte, sollte jedoch das Absetzen des Barbiturates und der Ersatz durch *Mylepsinum®* rascher erfolgen, weil Primidon zu einem Barbiturat abgebaut wird, und dadurch, wegen übermäßiger Benommenheit des Patienten, die Festlegung der bestwirksamen *Mylepsinum®* -Dosis erschwert werden kann.

Bei schlechtem Allgemeinzustand, eingeschränkter Leber- oder Atemfunktion und bei älteren Patienten kann die Reduzierung der Dosis erforderlich sein.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis unter Kontrolle der Plasmakonzentration entsprechend dem Serumkreatinin-Spiegel zu verringern. Bei Werten über 8,0 mg/dl sollte nicht mehr als 1 Tablette *Mylepsinum®* (entsprechend 250 mg Primidon) gegeben werden.

Die Einstellung und Überwachung der Therapie sollte unter Kontrolle der Plasmakonzentration erfolgen. Der generell akzeptierte therapeutische Bereich liegt für Primidon zwischen 3 und 12 mg/l, für Phenobarbital zwischen 10 und 30 mg/l; für PEMA wird kein therapeutischer Bereich angegeben.

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen des Blutbildes und der Leberenzymaktivitäten sind insbesondere in der Anfangsphase und bei Langzeittherapie angezeigt.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten besitzen eine Bruchkerbe und sind halbier- und viertelbar. Sie sind während oder nach dem Essen unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (ca. ½ Glas Wasser) einzunehmen. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Tabletten nicht im Liegen einzunehmen.

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Die Einstellung, die Behandlungsdauer und das Absetzen von *Mylepsinum®* richtet sich nach dem Krankheitsbild und ist im Einzelfall vom Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) zu entscheiden.

Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen, Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Barbiturate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Vergiftung mit zentral dämpfend wirksamen Pharmaka (wie z.B. Schlafmittel, Analgetika, Psychopharmaka) sowie Alkohol
- akuter hepatischer Porphyrie
- schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- schweren Myokardschäden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schlechtem Allgemeinzustand, eingeschränkter Leber- oder Atemfunktion sollte *Mylepsinum®* mit Vorsicht angewendet werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Dosisreduktion in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate bzw. dem entsprechenden Plasmakreatininwert unter Plasmaspiegelkontrolle erfolgen (siehe auch Dosierungsanleitung).

Hinweise

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen des Blutbildes und der Leberenzymwerte sind in der Anfangsphase und in der Langzeittherapie angezeigt. Zusätzliche Kontrollen werden empfohlen, wenn klinische Auffälligkeiten auftreten.

Primidon hat eine stark zentralnervös dämpfende Wirkung und wird teilweise zu Phenobarbital verstoffwechselt.

Die Einnahme von *Mylepsinum®* über einen längeren Zeitraum kann zur Gewöhnung oder Abhängigkeit führen, bei abrupter Beendigung der Behandlung kann es zu Entzugserscheinungen kommen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Primidon wird teilweise zu Phenobarbital verstoffwechselt. Eine pränatale Exposition gegenüber Primidon kann das Risiko für kongenitale Fehlbildungen um das 2- bis 3-fache erhöhen (siehe Abschnitt 4.6).

Primidon sollte daher nicht von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt nach Abwägung anderer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken. Frauen im gebärfähigen Alter sollten umfassend über das mögliche Risiko für den Fötus informiert werden, wenn sie Primidon während der Schwangerschaft einnehmen.

Ein Test zum Ausschluss einer Schwangerschaft sollte vor Beginn der Behandlung mit Primidon bei Frauen im gebärfähigen Alter in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für 2 Monate nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann Primidon zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von oralen Kontrazeptiva führen, die Östrogen und/oder Progesteron enthalten. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, andere Verhütungsmethoden anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten darauf hingewiesen werden, sich im Vorfeld mit ihrem Arzt abzustimmen, damit eine angemessene Beratung erfolgen kann und geeignete andere Behandlungsoptionen vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Kontrazeption besprochen werden können.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, sich sofort mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie während der Behandlung mit Primidon schwanger werden oder denken, dass sie schwanger sein könnten.

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Primidon nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Schwere Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Primidon berichtet.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten von SJS, TEN oder eines DRESS-Syndroms ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS, eine TEN oder ein DRESS-Syndrom auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Primidon beendet werden.

Der Verlauf von SJS, TEN und des DRESS-Syndroms wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose. Nach Auftreten eines SJS, einer TEN oder eines DRESS-Syndroms in Zusammenhang mit der Anwendung von Primidon (oder Phenobarbital) darf der Patient nie wieder mit Primidon behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Primidon und sein Metabolit Phenobarbital sind potente Induktoren der hepatischen mikrosomalen Enzyme. Als Folge davon kann es zur beschleunigten Metabolisierung verschiedener endogener oder exogen zugeführter Substanzen kommen. Daneben sind aber auch Hemmwirkungen von Primidon auf den Metabolismus verschiedener Medikamente sowie Beeinflussungen des Primidonmetabolismus durch andere Arzneimittel bekannt.

Folgende Wechselwirkungen sind besonders zu beachten:Antikonvulsiva :*Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital*

Durch Enzyminduktion kann Primidon den Abbau dieser Stoffe beschleunigen und dadurch deren Konzentration erniedrigen. In Einzelfällen wird aber auch eine Hemmung des Metabolismus dieser Stoffe beschrieben. Durch Beschleunigung des Primidonmetabolismus durch diese Stoffe kann es zu einer Erhöhung der Phenobarbitalkonzentration kommen.

Lamotrigin

Wird Primidon zusätzlich während einer Therapie mit Lamotrigin eingenommen, kann sich die Wirkung von Lamotrigin abschwächen. Eine Dosisanpassung von Lamotrigin kann erforderlich werden.

Tiagabin

Pharmakokinetische Untersuchungen haben gezeigt, dass Tiagabin bei gleichzeitiger Einnahme von Primidon bis zu 60 % schneller verstoffwechselt wird.

Valproinsäure

Durch Erhöhung des Phenobarbitalserumspiegels kann starke Müdigkeit bis hin zum Koma auftreten. Gegebenenfalls muss die Primidondosis reduziert werden. Bei chronischer Verabreichung von Primidon kann der Metabolismus der Valproinsäure stimuliert und die Konzentration dieses Antikonvulsivums erniedrigt werden. In Einzelfällen werden aber auch Hemmungen des Abbaus beschrieben.

Clonazepam, Diazepam

Bei chronischer Verabreichung von Primidon kann der Metabolismus dieser Arzneimittel stimuliert und die Konzentration erniedrigt werden. In Einzelfällen werden aber auch Hemmungen des Abbaus beschrieben.

Psychopharmaka, Hypnotika, Alkohol:

Die zentraldämpfende Wirkung von Psychopharmaka, Schlafmitteln und Alkohol kann durch Primidon verstärkt werden; andererseits kann die Wirkung einiger Psychopharmaka durch beschleunigte Metabolisierung vermindert werden.

Antikoagulanzen, Digitoxin:

Die Wirkung von Medikamenten zur Blutgerinnungshemmung oder von Herzglykosiden kann unter Primidon vermindert werden. Deshalb ist eine Änderung der Primidondosis, vor allem eine Reduktion, mit Vorsicht und ggf. eine entsprechende Dosisänderung der Komedikation vorzunehmen.

Griseofulvin, Doxycyclin, Chloramphenicol, Zytostatika, Paracetamol, Cyclosporin, Disopyramid, Mexiletin, Levothyroxin, Metronidazol, Xanthine (Theophyllin, Aminophyllin):

Die Wirkung dieser Medikamente kann durch beschleunigte Metabolisierung vermindert werden. Bei der Kombinationsbehandlung mit Primidon und Paracetamol besteht darüber hinaus ein erhöhtes Risiko hepatotoxischer Reaktionen.

Steroidhormone, hormonale Kontrazeptiva:

Steroidhormone können beschleunigt eliminiert werden. Die Zuverlässigkeit der antikonzeptiven Wirkung von Ovulationshemmern kann eingeschränkt werden. Vor allem beim Auftreten von Zwischenblutungen wird empfohlen, einen zusätzlichen Schutz zur Empfängnisverhütung zu verwenden, ggf. auch Kontrazeptiva mit höherem Hormongehalt zu wählen.

Isoniazid:

Isoniazid kann über eine Hemmung des Primidonmetabolismus zu erhöhten Primidonspiegeln führen. Klinische Symptome einer Primidon-Intoxikation können auftreten.

Methylphenidat, Chloramphenicol:

Diese Substanzen können durch eine Erhöhung des Phenobarbital-Plasmaspiegels zu Symptomen einer Phenobarbitalintoxikation führen.

Carboanhydrasehemmer (z.B. Acetazolamid):

Carboanhydrasehemmer können eine durch Primidon induzierte Osteopenie verstärken.

MAO-Hemmer:

MAO-Hemmer können durch eine Hemmung des Barbituratmetabolismus zu einer Verstärkung der Primidonwirkung führen. Das epileptische Anfallsmuster kann sich ändern und eine Dosisanpassung von Primidon erforderlich werden.

Phenylbutazon :

Phenylbutazon kann durch eine Steigerung des Primidonmetabolismus zu einer Abnahme der Primidonwirkung führen.

Vitamin D:

Die Wirkung von Vitamin D kann auf Grund eines beschleunigten Metabolismus bei gleichzeitiger Einnahme von Primidon vermindert werden. Obwohl eine Rachitis selten ist, kann eine Vitamin D-Gabe zur Prophylaxe einer Osteomalazie bei einer Langzeitbehandlung mit Primidon notwendig werden.

Folsäure, Calciumfolinat:

Während einer antikonvulsiven Therapie kann der Folsäurebedarf erhöht sein. Hohe Dosen an Folsäure können die Wirkung von Primidon abschwächen und damit, vor allem bei Kindern, zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit führen.

Rifampicin :

Die Wirkung von Primidon wird durch die gleichzeitige Gabe von Rifampicin abgeschwächt; eine Dosiserhöhung von Primidon kann erforderlich werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Primidon wird teilweise zu Phenobarbital verstoffwechselt. Primidon sollte daher nicht von Frauen im gebärfähigen Alter eingenommen werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt nach sorgfältiger Abwägung alternativer geeigneter Behandlungsmöglichkeiten die Risiken.

Ein Test zum Ausschluss einer Schwangerschaft sollte vor Beginn der Behandlung mit Primidon bei Frauen im gebärfähigen Alter in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Primidon und für 2 Monate nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund der Enzyminduktion kann Primidon zu einem Versagen der therapeutischen Wirkung von oralen Kontrazeptiva führen, die Östrogen und/oder Progesteron enthalten. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Primidon andere Verhütungsmethoden anzuwenden, z. B. zwei sich ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barrieremethode, eines oralen Kontrazeptivums, das höhere Dosen von Östrogen enthält, oder eines nicht-hormonellen Intrauterinpessars (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das Risiko einer potenziellen Schädigung des Fötus im Zusammenhang mit der Anwendung von Primidon während der Schwangerschaft und über die Bedeutung der Planung einer Schwangerschaft informiert werden und diese verstehen.

Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten darauf hingewiesen werden, sich im Voraus mit ihrem Arzt zu beraten, damit vor der Empfängnis und vor dem Absetzen der Empfängnisverhütung eine fachärztliche Beratung erfolgen kann und geeignete andere Behandlungsmöglichkeiten besprochen werden können.

Die Behandlung mit Antiepileptika sollte regelmäßig überprüft werden, insbesondere wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, sich sofort mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie während der Behandlung mit Primidon schwanger werden oder denken, dass sie schwanger sein könnten.

SchwangerschaftRisiken im Zusammenhang mit antiepileptischen Arzneimitteln im Allgemeinen

Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die Antiepileptika einnehmen, und insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen und schwanger sind, sollten von einem Facharzt über mögliche Risiken für den Fötus beraten werden, die sowohl durch Krampfanfälle als auch durch eine antiepileptische Behandlung verursacht werden.

Es ist bekannt, dass bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft ein Antiepileptikum eingenommen haben, das Risiko für angeborene Fehlbildungen im Vergleich zu Kindern, die von nicht an Epilepsie erkrankten Frauen geboren wurden, um den Faktor 2 – 3 erhöht ist. Die am häufigsten beobachteten Missbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Missbildungen sowie Neuralrohrdefekte. Da die gleichzeitige Behandlung mit mehreren Antiepileptika (Polytherapie) während der Schwangerschaft in Abhängigkeit von den angewendeten Wirkstoffen zu einer weiteren Erhöhung des Risikos für angeborene Fehlbildungen führen kann, sollten Antiepileptika bei Frauen im gebärfähigen Alter und besonders während der Schwangerschaft möglichst als Monotherapie angewendet werden. In keinem Fall sollte die Behandlung mit einem Antiepileptikum ohne ärztlichen

Rat plötzlich abgebrochen werden, weil unkontrollierte Anfälle sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind schwerwiegende Konsequenzen haben können.

Risiken im Zusammenhang mit Primidon

Über eine Monotherapie mit Primidon in der Schwangerschaft liegen bisher nur wenige dokumentierte Erfahrungen vor. Gaumenspalten, Gesichtsdysmorphien, kardiovaskuläre Defekte, hypoplastische Fingernägel sowie Wachstumsretardierung sind bei intrauterin exponierten Kindern beschrieben worden.

Frauen im gebärfähigen Alter oder mit Kinderwunsch sind daher über das teratogene Risiko einer Behandlung mit Primidon zu informieren und auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer eventuellen Schwangerschaft hinzuweisen. Die Möglichkeit vorgeburtlicher Untersuchungen sollte Schwangeren unbedingt angeboten werden. Wenn möglich, sollte Mylepsinum® als Monotherapie verordnet werden. Während der gesamten Schwangerschaft, insbesondere zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag, sollte die niedrigste anfallskontrollierende Dosis verordnet werden. Da die Inzidenz von Fehlbildungen möglicherweise von der Höhe des maternalen Plasmaspiegels abhängig ist, sollte die Tagesdosis, insbesondere während der sensiblen Phase, in mehreren kleinen Dosen über den Tag verteilt gegeben werden. Die Plasmakonzentration von Primidon und seines Metaboliten Phenobarbital fällt oft im ersten Monat der Schwangerschaft ab und steigt im Puerperium wieder auf Werte wie vor der Schwangerschaft an. Eine regelmäßige Kontrolle der Plasmaspiegel ist daher ratsam.

Da Primidon die Plazenta passiert, muss mit postpartalen Entzugserscheinungen beim Neugeborenen gerechnet werden.

Unter einer Therapie mit Primidon kann ein Folsäuremangel eintreten, der auch an den möglichen Fehlbildungen beteiligt sein kann. Deshalb sollte Folsäure vor und während der Schwangerschaft supplementiert werden.

Zur Vermeidung Vitamin K₁-abhängiger Blutgerinnungsstörungen wird im letzten Schwangerschaftsmonat eine orale Vitamin K₁-Prophylaxe empfohlen. Neugeborenen ist zusätzlich zu den bei den Vorsorgeuntersuchungen üblichen Dosen in den ersten beiden Lebenswochen oral alle 3 Tage 1 mg Vitamin K₁ zu verabreichen.

Stillzeit

Primidon geht in die Muttermilch über. Bei der höheren Sensibilität des kindlichen Organismus kann die mit der Muttermilch aufgenommene Menge Primidon zu Somnolenz beim Säugling führen. Chronische Medikation der Mutter kann zu Abhängigkeit des Neugeborenen führen. Im Fall eines plötzlichen Abstillens bedarf der Säugling einer besonderen Überwachung. Es können Entzugssymptome auftreten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Einstellungsphase, bei höherer Dosierung oder Kombination mit am Zentralnervensystem angreifenden Pharmaka kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dieses gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Häufig kommt es zu einer megaloblastischen Anämie, die bei Gabe von Folsäure oder Vitamin B₁₂ reversibel ist. Selten treten Störungen des Blutbildes wie Leukopenien oder Thrombozytopenien auf.

Ein Fall einer Agranulozytose wurde berichtet.

Autoimmunerkrankungen

Das Auftreten eines systemischen Lupus erythematoses wurde beschrieben.

Endokrine Störungen

Häufig werden, wahrscheinlich auf Grund eines beschleunigten Metabolismus, Veränderungen im Schilddrüsenhormonsystem mit einer Erniedrigung der gesamten und der freien Thyroxinkonzentration (T_4 und FT_4) beobachtet. Die Schilddrüsenfunktion selbst bleibt unverändert.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig kommt es zu Veränderungen im Kalzium- und Vitamin D-Stoffwechsel wie Hypokalzämien oder einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase, gelegentlich werden auch schwere Veränderungen - metaphysäre Osteodystrophien, generalisierte Osteoporosen oder eine sog. "Rachitis antiepileptica" - beobachtet. In solchen Fällen, ebenso bei bestimmten Risikopatienten, z. B. Kindern oder Schwangeren, wird die Gabe von Vitamin D empfohlen.

Selten wird durch Primidon eine Porphyrie induziert.

Psychische Störungen

Sehr häufig kann sich zu Beginn der Therapie auch eine Teilnahmslosigkeit zeigen. Vor allem bei Kindern können Störungen des emotionalen Verhaltens im Sinne einer vermehrten Reizbarkeit und Verstimmung vorkommen. Kinder und ältere Leute zeigen nach Primidon-Gabe manchmal paradoxe Reaktionen mit Unruhe- und Erregungszuständen. Alle diese Erscheinungen sind meist leichter Natur. Sie bilden sich in der Regel auch bei fortgesetzter Therapie innerhalb weniger Tage vollständig zurück und lassen sich durch die empfohlene einschleichende Dosierung vielfach vermeiden.

Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Wesensänderungen und psychische Reaktionen wurden nach Primidon-Gabe beschrieben.

Störungen des Nervensystems

Zu Behandlungsbeginn treten *sehr häufig* und meist bei zu hoher Ausgangsdosis Schwindel, Somnolenz und Ataxie auf. Diese Nebenwirkungen können bei einschleichender Therapie vermieden werden.

Einzelfälle einer Ophthalmoplegia externa und Polyradikulitis wurden nach Primidon-Gabe beschrieben.

Augenleiden

Sehr häufig können zu Beginn der Therapie Akkommodationsstörungen der Augen vorkommen, die meist gering ausgeprägt sind, sich bei fortgesetzter Behandlung innerhalb weniger Tage vollständig zurückbilden und bei einschleichender Dosierung vermieden werden können. Nystagmus sowie das Sehen von Doppelbildern wurden nach der Einnahme von Primidon beschrieben.

Gastrointestinale Beschwerden

Sehr häufig und meist bei zu hoher Ausgangsdosis kommt es bei Behandlungsbeginn zu Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen können bei einschleichender Therapie vermieden werden.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Häufig kann als Folge der enzyminduzierenden Wirkung von Primidon die Serumkonzentration der γ -Glutamyltransferase (γ -GT) und der alkalischen Phosphatase (AP) erhöht sein. Diese Veränderungen gelten nicht als Zeichen einer Leberschädigung, solange die Transaminasen (GOT und GPT) nicht erhöht sind. Sie erfordern keine Änderung der Therapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig wird ein makulopapulöses Exanthem (fast ausnahmslos ohne allergische Allgemeinerscheinungen) beobachtet.

Nicht bekannt: Es sind aber auch vereinzelt schwere Hautveränderungen nach Primidon-Gabe aufgetreten wie ein Fall von Dermatitis bullosa, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom und Dermatitis exfoliativa. Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom, siehe Abschnitt 4.4) wurde ebenfalls beobachtet.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes

Gelegentlich treten intermittierende Primidon-induzierte Schulterbeschwerden auf. In *seltenen Fällen* kann eine Dupuytren'sche Kontraktur auftreten. Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Primidon über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Primidon den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane und der Brust

Impotenz und verminderte Libido wurden beschrieben.

Allgemeine Störungen

Während der Behandlung treten *sehr häufig* Müdigkeit und Gleichgewichtsstörungen in 20 % der behandelten Fälle auf, gewöhnlich bei Plasmakonzentrationen von über 8 mg Primidon/l.

Appetitlosigkeit bis hin zur Anorexie wurde beschrieben.

Die Einnahme von Mylepsinum® über einen längeren Zeitraum kann zur Gewöhnung oder Abhängigkeit führen, bei abrupter Beendigung der Behandlung kann es zu Entzugserscheinungen kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Beurteilung einer Intoxikation muss auch an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, z.B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

a) Symptome

Eine Überdosierung mit Primidon führt zu Intoxikationserscheinungen, die denen von Barbiturat-Vergiftungen ähneln. Schwerwiegende Folgen, unter Umständen mit letalem Ausgang, sind erst bei massiver Überdosierung - bei Erwachsenen ab 20 - 30 g Primidon (ca. 100 Tabletten) - zu erwarten, falls keine Gegenmaßnahmen eingeleitet werden. Ein Patient überlebte die Einnahme von 22 g (entsprechend 367 mg/kg KG).

Bei Verdacht auf eine Intoxikation empfiehlt sich in jedem Fall eine Bestimmung der Plasmakonzentration der Antiepileptika.

Das klinische Bild wird geprägt durch Störungen des zentralen Nervensystems wie Schläfrigkeit, Lethargie, Ataxie, Nystagmus, Dysarthrie, Übelkeit, Erbrechen, Hypoxämie, Hypothermie, eingeschränkte Nierenfunktion, Schwindelgefühl und - seltener - von neurologischen Anfällen. Bei schwersten Intoxikationen kann es zum Koma, eventuell mit Areflexie und Kreislaufdepression, kommen. Es droht Exitus durch Atemstillstand.

Charakteristisch für eine Intoxikation mit Primidon ist die Ausscheidung von Primidon-Kristallen im Urin, ab einer Primidon-Plasma-Konzentration über 80 mg/l.

b) Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei schwerer Vergiftung steht die Erhaltung und Stabilisierung der Vitalfunktionen (Atmung, Herz-Kreislauf- und Nierenfunktion, Aspirations- und Pneumonie-Prophylaxe) im Vordergrund, gleichzeitig sollten Maßnahmen zur primären und sekundären Detoxikation eingeleitet werden: Magenspülung, Instillation von Aktivkohle, forcierte Diurese, Alkalisierung des Harns, u.U. Peritoneal- oder Hämodialyse.

Nach einer Intoxikation mit Primidon sollte die erneute Behandlung von Epileptikern, falls keine Bestimmung des Primidon- und Phenobarbital-Plasmaspiegels möglich ist, nicht vor dem dritten Tag wieder aufgenommen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Barbiturate und Derivate

ATC-Code: N03AA03

Primidon ist ein Desoxybarbiturat und besitzt wie seine Metaboliten Phenobarbital und Phenylethylmalonamid (PEMA) antikonvulsive Wirkungen. Der Wirkungsmechanismus der antikonvulsiven Eigenwirkung ist noch nicht vollständig geklärt; es wird eine Hyperpolarisation der Membranen angenommen. Neurophysiologisch hat Primidon - im Gegensatz zu Phenobarbital - keinen Effekt auf die postsynaptische Wirkung/postsynaptische Hemmung von GABA. Neurochemisch verändert Primidon die Gehirnkonzentration und den Stoffwechsel von GABA nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Primidon rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach oraler Gabe von Primidon nach 3 Stunden (Bereich 0,5 - 9 Stunden), von PEMA nach 7 - 8 Stunden und von Phenobarbital erst nach 2 - 4 Tagen bei fortgesetzter Behandlung erreicht.

Verteilung

Die Proteinbindung von Primidon und PEMA ist geringfügig, die von Phenobarbital beträgt etwa 50 %. Ihr Verteilungsvolumen V_d stellt sich auf 0,54 l/kg.

Die Konzentration im Liquor entspricht der im Plasma gemessenen Konzentration.

Primidon geht in die Muttermilch über. Die Konzentration liegt im Mittel bei 75 % der mütterlichen Plasmakonzentration.

Biotransformation

In der Leber wird Primidon überwiegend oxidativ zu PEMA und Phenobarbital biotransformiert. Daneben findet man auch noch in geringen Mengen p-Hydroxyprimidon, p-Hydroxyphenobarbital und Konjugate sowie α -Phenyl- γ -butyrolacton und α -Phenylbutyramid als Metaboliten im Urin. Bei Monotherapie mit Primidon beträgt der durchschnittlich im Urin gefundene Anteil an PEMA 6,6 % und an Phenobarbital 2,1 %.

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit für Primidon bei Monotherapie beträgt 15,2 h (range 8,9 - 22,4 h) nach oraler Gabe einer 250-mg-Tablette (19 erwachsene Probanden). Bei Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika ist die Plasmahalbwertszeit von Primidon auf durchschnittlich 8,3 h verkürzt.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Nach 5 Tagen beträgt die Wiederfindungsrate im Urin 75,5 % der applizierten Dosis, wobei der größte Teil als unverändertes Primidon (64 %) ausgeschieden wird.

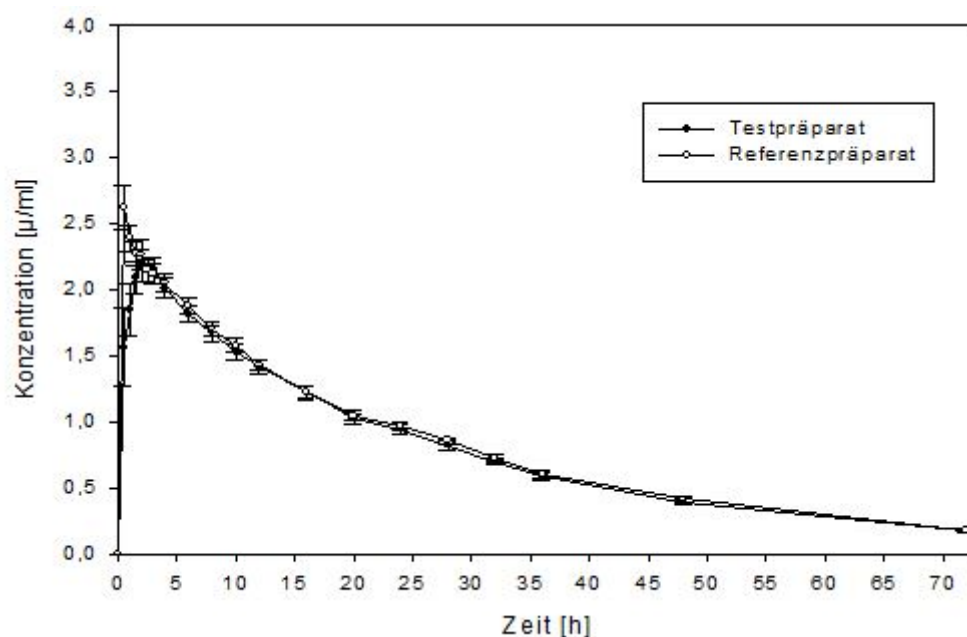
Nach einer Langzeittherapie von 12 epileptischen Kindern wurden sogar durchschnittlich 92 % der täglich oral eingenommenen Dosis (10-25,5 mg/kg) im Urin wiedergefunden, wobei 42,3 % unverändertes Primidon, 45,2 % PEMA und 4,9 % Phenobarbital gemessen wurden.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1992 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 14 Probanden ergab im Vergleich zu einer wässrigen Suspension:

	Testpräparat (½ Tablette Mylepsinum)	wässrige Suspension (125 mg Primidon)
maximale Plasmakonzentration (C_{max} in $\mu\text{g/ml}$)	2,61 (1,89-3,48)	2,79 (1,67-3,53)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max} in h)	1,54 (0,50-3,00)	1,07 (0,50-4,00)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) ($\mu\text{g/l} \cdot \text{h}$)	61,85 (50,46-75,04)	63,87 (51,31-79,16)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einer wässrigen Suspension in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

s. Ziffer 4.9 Überdosierung

b) Chronische Toxizität

In Studien über 14 Tage sowie 14 Wochen zeigten sich nephrotoxische Effekte bei der Ratte und hepatotoxische Effekte bei Ratte und Maus. Die nephrotoxischen Effekte dürften auf die Akkumulation nephrotoxischer Metaboliten, wie schon aus Tierstudien von Phenobarbital bekannt, beruhen. Das morphologische Erscheinungsbild der hepatozellulären Hypertrophie ist typisch für das Erscheinungsbild, das auch bei Tieren festgestellt wurde, die Phenobarbital erhalten hatten.

c) Mutagenes und kanzerogenes Potential

Bei 600, 1300 und 2500 ppm konnten für Primidon keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential in weiblichen Ratten gefunden werden. Hingegen zeigte Primidon bei männlichen und weiblichen Mäusen deutliche Hinweise auf ein kanzerogenes Potential. Diese Hinweise basieren auf einer erhöhten Anzahl hepatozellulärer Neoplasmen und einer erhöhten Anzahl von Follikeladenomen der Schilddrüse bei männlichen Mäusen. Umfangreiches Datenmaterial zur Anwendung von Primidon und Phenobarbital bei Menschen weist nicht auf ein kanzerogenes Potential beim Menschen hin. Die oben genannten Daten zur Kanzerogenität beim Tier werden daher als spezifisch für die betroffene Spezies betrachtet. Diese Schlussfolgerung wird durch in-vitro- und in-vivo-Tests zum mutagenen Potential gestützt.

Aus der Gesamtheit der vorliegenden Tests zur genetischen Toxikologie ergeben sich keine relevanten Hinweise, dass Primidon unter den Bedingungen der klinischen Anwendung ein genotoxisches Potential aufweist.

d) Reproduktionstoxizität

In Studien zur Embryotoxizität an Mäusen wurden teratogene Effekte beobachtet. Die Veränderungen (wie Fehlbildungen des Gaumens, vergrößerte cerebrale Ventrikel, subarachnoidale Blutungen) beruhen möglicherweise auf einer Störung des Folsäuremetabolismus.

Teratogene Wirkungen (morphologische Defekte) wurden ebenso bei mit Phenobarbital exponierten Nagetieren berichtet. Über Gaumenspalten wurde konsistent in allen präklinischen Studien berichtet, aber auch über andere Fehlbildungen (z. B. Nabelbruch, Spina bifida, Exenzephalie, Exomphalos sowie fusionierte Rippen) wurden in einzelnen Studien oder Spezies berichtet.

Studien zur Reproduktionstoxikologie von Primidon an Mäusen zeigten bis zu 1500 ppm nur minimale Effekte, wie eine signifikante Verlängerung des Zyklus und ein vermindertes Gewicht der Bläschendrüsen.

Darüber hinaus wurde Phenobarbital, das Ratten/Mäusen während der Trächtigkeit oder in der frühen postnatalen Phase verabreicht wurde, mit nachteiligen Auswirkungen auf die Neuroentwicklung in Verbindung gebracht, einschließlich Veränderungen der Fortbewegung, der Kognition und des Lernverhaltens, wenn auch die Daten aus den veröffentlichten Studien inkonsistent sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K 29-32

Gelatine

Carmellose-Calcium

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Stearinsäure (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit 50 Tabletten, 100 Tabletten und 200 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6328812.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Oktober 1999
Datum der Verlängerung der Zulassung: 10. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig