

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. Tabletin bir yüzündeki çentiğin her iki tarafında M basılı olup, diğer yüzü düzdür. Çentiğin 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:

- Epilepsi tedavisinde:

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

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, 9 yaşın altındaki çocuklarda 125 mg artırılır. Bu doz yetişkinlerde günlük 1500 mg, 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

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.

• **Esansiyel tremor tedavisinde:**

Tedavi düşük dozlar ile başlatılmalıdır. Semptomların giderilmesine veya günlük maksimum 750 mg olmak üzere tolere edilen en yüksek doza kadar, günlük doz 2-3 hafta süresince kademeli olarak arttırılmalıdır.

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 gelişebilir. 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 dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Primidon kullanan böbrek fonksiyonları azalmış yaşlı hastaların izlenmesi önerilir.

Diğer

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 fenobarbitona karşı aşırı duyarlılığı olan veya alerjik reaksiyon gösteren hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Primidon akut intermittan porfirili hastalara uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MYSOLİNE çocuklara, yaşlılara, zayıflamış hastalara veya böbrek, karaciğer ya da solunum fonksiyonları bozuk hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Bu hasta gruplarına daha düşük dozların verilmesi gerekli olabilir.

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

İstisnai olarak fenitoin ve barbiton ile olduğu gibi, primidon kullanımı ile de tedavinin durdurulmasını gerektiren megaloblastik anemi gelişebilir. Bu durum folik asit ve/veya vitamin B12 tedavisine cevap verebilir. Diğer kan diskrazileri ile ilgili izole raporlar vardır.

MYSOLİNE fetüse zarar verebilir (gebelik süresince kullanımı üzerine karar vermek için bkz. Bölüm 4.6.)

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 başvurularını tavsiye edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Primidon ve ana metaboliti olan fenobarbiton, karaciğer enzimleri ile (temel olarak CYP450 3A4 enzim sistemi ile) metabolize olur ve ayrıca bu enzimlerin aktivitesini indükler.

CYP450 3A4 enzim sistemini inhibe eden kloramfenikol, felbamat, neflınavir*, metronidazol ve sodyum valproat gibi ajanlar, eş zamanlı kullanımlarında primidon ve metaboliti fenobarbitonun plazma seviyelerinin yükselmesine neden olabilir.

Ayrıca St. John's Wort* bitkisi, CYP450 enzim sistemini indükler ve eş zamanlı kullanımlarında primidon ve ana metaboliti fenobarbitonun plazma seviyelerinin azalmasına neden olabilir.

Teofilin protein bağlanması, fenobarbiton bağlanmasını etkileyebilir bu da serbest fenobarbiton düzeylerini değiştirebilir.

MYSOLİNE tedavisi ayrıca eş zamanlı uygulanan ilaçların farmakokinetiklerinin değişmesine neden olabilir; bu ilaçların metabolizması artabilir ve düşük plazma seviyeleri ve/veya yarı-ömürlerinde azalma gelişebilir. Bu ilaçlar arasında androjenler*, beta-antagonistler, karbamazepin, siklosporin, klozapin, kloramfenikol, kortikosteroidler/glukokortikosteroidler, siklofosfamid, dikumarinler, dijitoksin*, doksisisiklin, etosüksimid, etoposid, felbamat, granisetron, lamotrijin, losartan, metadon*, metronidazol, mianserin, montelukast*, nelfinavir*, nimodipin, oral kontraseptifler, oks-karbazepin, fenitoin, kinidin, rokuronyum, sodyum valproat, tiagabin, teofilinler, topiramet, trisiklik antidepressanlar, vekuronyum, varfarin ve zonisamid yer alır.

MYSOLİNE, parasetamolün* glukuronidasyonunu inhibe eder ve parasetamolün hepatotoksisitesini arttırabilir.

MYSOLİNE'in merkezi sinir sistemi baskılayıcı etkisi, alkol, opiyatlar ve barbitüratlar gibi diğer merkezi sinir sistemi baskılayıcı etkileri olan ilaçların etkisine aditifdir.

Yukarıdaki etkileşimlerin potansiyel olarak klinik önemi vardır.

*Herhangi bir formal etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. İlaçların dahil edilmesi, ilgili oldukları enzim sistemleri ile ilişkileri üzerine raporlara dayanılarak gerçekleştirilmiştir.

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)

Primidon oral kontraseptif ilaçların etkinliğini azaltabilir.

Gebelik dönemi

Primidonun gebelik döneminde kullanıldığında ciddi doğum bozukluklarına sebebiyet vermekte olduğundan şüphelenilmektedir. Primidon ile tedavi edilen epileptik annelerden doğan infantlarda konjenital kalp hastalığı, yarı damak gibi konjenital anomaliler ve spina bifida, mikroensefali ve anensefali gibi maternal folat eksikliği ile ilişkili durumlar bildirilmiştir. MYSOLİNE gebelik döneminde annede epilepsi tedavisi için açık şekilde gerekli olmadıkça (tedavinin sonlandırılması riskli ise ya da alternatif antiepileptik tedaviler uygun değilse) kullanılmamalıdır.

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde MYSOLİNE kullanmış annelerin yeni doğmuş bebeklerinde yoksunluk semptomları görülebilir.

Uzun süreli antikonvülsan tedavisi, azalmış serum folat düzeyleri ile ilişkilendirilebilir. Hamilelik döneminde folik asit gereksinimi arttığından risk altındaki hastaların düzenli olarak takip edilmeleri tavsiye edilir ve tartışmalı olmakla birlikte folik asit ve B12 vitamini ile tedavi düşünülmelidir.

Gebelikte antikonvülsan tedavi, nadiren de olsa yeni doğanda koagülasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle gebelik döneminin son ayından başlanarak doğuma kadar hastaya K1 vitamini verilmelidir. Böyle bir ön tedavinin yapılmadığı durumlarda, doğum sırasında anneye 10 mg ve risk altındaki yeni doğana hemen 1 mg K1 vitamini verilebilir.

Laktasyon dönemi

Emzirme döneminde bebek sedasyon açısından izlenmelidir. Primidon anne sütü ile atıldığından emzirme esnasında kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

MYSOLİNE'in üreme yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer birçok antikonvülsif ilacın kullanımında olduğu gibi araç veya makine kullanan hastalar, tepki gecikmesi ihtimali konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık rastlanan yan etkiler genellikle tedavinin erken evrelerinde görülen uyusukluk ve halsizliktir.

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.

Klinik denemeler esnasında 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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Halsizlik, ataksi, görme bozuklukları, nistagmus

Seyrek: Psikotik reaksiyonları kapsayan kişilik değişimi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Kusma

Hepato-bilier hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Seyrek: Eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve lupus eritematozus gibi ciddi reaksiyonlar

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji, osteomalazi, fenobarbiton kullanımı ile görüldüğü gibi Dupuytren kontraktürü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Uyuşukluk

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, sersemlik

Uzun süreli MYSOLİNE tedavisinde D vitamini katabolizması artabileceğinden, D vitamini takviyesine ihtiyaç duyulabilir.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Primidon büyük ölçüde fenobarbitona 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

MYSOLİNE'in 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. Diğer antikonvülsanlarda olduğu gibi MYSOLİNE'in kesin etki mekanizmasının bilinmemesine karşın, özellikle iyonik akımın değişmesi ile nöronal membran üzerindeki etkilerinin temel bir rol oynadığı düşünülmektedir.

MYSOLİNE, diğer antikonvülsanlar gibi karaciğer enzimlerini indükleyebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

MYSOLİNE gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olur, ilacın alınmasından yaklaşık üç saat sonra doruk plazma düzeylerine ulaşılır.

Dağılım:

Primidon tüm organ ve dokulara iyi dağılır: kan-beyin engelini ve plasental engeli aşar ve anne sütüne geçer. Primidon ve feniletılmalonamid plazma proteinlerine çok az bağlanmakta iken fenobarbitonun yaklaşık yarısı bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Primidon biyotransformasyona uğrayarak antikonvülsan aktiviteleri ve kompleks farmakokinetik özellikleri olan iki metabolite (fenobarbiton ve feniletılmalonamid) dönüştüğünden karmaşık bir farmakokinetiğe sahiptir.

Eliminasyon:

Primidonun plazma yarı ömrü yaklaşık 10 saattir ki bu süre ana metabolitlerinkine kıyasla kısa bir süredir. İlacın yaklaşık %40'ı idrar ile değişmeden atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Primidon terapötik aralıkta doğrusal kinetik göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Primidon için geniş kapsamlı klinik deneyimlerle desteklenen güvenlilik verileri mevcuttur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon
Jelatin
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 kutu içerisinde 30 tablet içeren 1 adet alüminyum kaplı blister

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

KEYMEN İLAÇ SAN. ve TİC. LTD. ŞTİ.

Şehit Gaffar Okkan Cad. No:40 Gölbaşı 06830 Ankara

Tel : 0312 485 37 60

Faks : 0312 485 37 61
e-posta: keymen@keymen.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

126/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 10/02/2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ