Mysoline

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.

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.

Dosering
Startdosis
De eerste 3 dagen van de behandeling geeft men eenmaal daags 125 mg bij voorkeur laat op de avond. Dit geldt voor alle leeftijdsgroepen.
Vervolgens verhoogt men om de 3 dagen de dosis met 125 mg tot de patiënt 500 mg daags krijgt. De dosis kan hierbij in 2 innamen verdeeld worden.
Nadien verhoogt men om de 3 dagen de dosis met 250 mg (125 mg voor kinderen onder de 9 jaar) tot de maximale verdraagbare dosis, d.i. de meest effectieve dosis waarbij geen ernstige nevenwerkingen optreden, wordt toegediend (zie 'Gemiddelde en maximale onderhoudsdosis'). Die kan in sommige gevallen 1500 mg per dag bereiken.

Gemiddelde en maximale onderhoudsdosis

leeftijd van de patiënt	milligram per dag
volwassenen en kinderen ouder dan 9 jaar	750 - 1500
kinderen 6 - 9 jaar	750 - 1000
kinderen 2 - 5 jaar	500 - 750
kinderen tot 2 jaar	250 - 500

De totale dagelijkse onderhoudsdosis wordt best verdeeld in twee gelijke doses, waarvan de ene ′s morgens en de andere ′s avonds wordt toegediend.
In sommige gevallen echter is het toch aan te bevelen een hogere dosis te geven op het ogenblik waarop de aanvallen het meest frequent optreden. Treden de aanvallen bijvoorbeeld het meest in de loop van de nacht op, dan zal men de hele dosis of het grootste deel ervan ′s avonds toedienen.
Wanneer bovendien de aanvallen verband houden met speciale omstandigheden, zoals bv. de menstruatie, kan een lichte verhoging van de normale dosis op dat ogenblik dikwijls gunstig zijn.

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 (zie 'Startdosis') 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).

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.
Mysoline wordt peroraal toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Het reduceren van de dosis kan gewenst zijn in geval van toediening aan kinderen, ouderen en patiënten met een verstoorde nier-, lever- of ademhalingsfunctie.
- Men mag nooit een behandeling plots stopzetten, zo niet kan een status epilepticus optreden.
- Primidon (Mysoline) is een krachtig CZS-depressivum en wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd tot fenobarbital. Bij langdurige toediening is er kans op tolerantie, afhankelijkheid en een "withdrawal"- reactie bij plots stopzetten van de behandeling.
- Bij zwangere vrouwen is het aangeraden een volledig bloedonderzoek uit te voeren om de 6 maanden. De aandacht dient specifiek gericht te zijn op het foliumzuurgehalte.
- Het optreden van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor Mysoline niet uit.

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

- *Ernstige huidreacties :*

Levensbedreigende huidreacties zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of het syndroom van Lyell 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 letsel van het slijmvlies) zich voordoen, dient de behandeling met Mysoline gestaakt te worden.
De meest gunstige resultaten in het behandelen van SJS, TEN en DRESS komen door een snelle diagnose en onmiddellijk staken van alle verdachte medicatie. Vroege beëindiging wordt geassocieerd met een betere prognose.
Indien de patiënt SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld gedurende het gebruik van primidon (of fenobarbital), dient primidon of fenobarbital onder geen enkele voorwaarde opnieuw gebruikt te worden door deze patiënt.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Fenobarbital is de belangrijkste metaboliet van primidon. Met deze informatie dient rekening gehouden te worden.

Fenobarbital kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het aan een zwangere vrouw wordt toegediend. Prenatale blootstelling aan fenobarbital kan het risico op aangeboren misvormingen ongeveer 2- tot 3-maal verhogen (zie rubriek 4.6).

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

Een zwangerschapstest om zwangerschap uit te sluiten dient te worden overwogen vóór aanvang van de behandeling met primidon bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis. Ten gevolge van enzyminductie kan fenobarbital leiden tot het falen van de therapeutische werking van orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd andere anticonceptiemethoden te gebruiken (zie de rubrieken 4.5 en 4.6).

Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, moeten worden aangeraden van tevoren met hun arts te overleggen, zodat vóór de conceptie en voordat de anticonceptie wordt gestaakt, adequaat advies kan worden gegeven en passende andere behandelingsopties kunnen worden besproken.
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts
als zij zwanger worden of denken zwanger te kunnen zijn tijdens de behandeling met primidon.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gewenste

- Primidon (Mysoline) mag gebruikt worden samen met andere anticonvulsiva. Door de enzymeninducerende eigenschappen van primidon en fenobarbital kan de farmacokinetiek van andere anticonvulsiva gewijzigd zijn zodat een aanpassing van de dosis noodzakelijk is.
- Enerzijds kan fenytoïne de conversie van primidon tot fenobarbital verhogen. Anderzijds kan fenobarbital de biotransformatie van fenytoïne verhogen door zijn enzymeninducerende eigenschappen. De inactivatie van fenytoïne kan eveneens verminderd zijn.

Ongewenste

- Primidon en fenobarbital zijn enzymeninductoren zodat ze de werkzaamheid van verschillende geneesmiddelen zoals anticoagulantia, orale contraceptiva, chlooramfenicol, ciclosporine, corticosteroïden, digitoxine, disopyramide, doxycycline, levothyroxine, metronidazol, kinidine en theofylline kunnen doen dalen ten gevolge van een snellere metabolisatie.
- De effecten van andere CNS-depressiva zoals alcohol en barbituraten (voornamelijk sufheid en lethargie) kunnen versterkt worden door gelijktijdige inname van primidon.
- Sint-janskruid kan de plasmaconcentratie van primidon doen dalen, wat resulteert in een gereduceerd therapeutisch effect.
- SSRI, tricyclische antidepressiva en antipsychotica kunnen het anticonvulsief effect van Mysoline tegenwerken.

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 die zwanger kunnen worden, tenzij na zorgvuldige overweging van alternatieve geschikte behandelingsmogelijkheden wordt geoordeeld dat het potentiële voordeel opweegt tegen de risico's.

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met primidon en gedurende 2 maanden na de laatste dosis. Ten gevolge van enzyminductie kan fenobarbital leiden tot het falen van de therapeutische werking van orale anticonceptiemiddelen die oestrogeen en/of progesteron bevatten. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten 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 die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over en inzicht krijgen in het risico van mogelijke schade aan de foetus in verband met het gebruik van primidon tijdens de zwangerschap en het belang van het plannen van een zwangerschap.

Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, moeten worden aangeraden vooraf, vóór de conceptie en voordat de anticonceptie wordt stopgezet, met hun arts te overleggen, zodat specialistisch medisch advies kan worden verstrekt en geschikte andere behandelingsopties kunnen worden besproken .

De behandeling met anti-epileptica moet regelmatig opnieuw worden bezien, vooral wanneer een vrouw van plan is zwanger te worden.

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

Zwangerschap
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 hypospadie, dysmorfe gelaatskenmerken, neurale buiseffecten, craniofaciale dysmorfie (microcefalie) en digitale abnormaliteiten.

Gegevens uit een registerstudie wijzen op een verhoogd risico van zuigelingen die klein geboren worden voor de zwangerschapsduur of met een

verminderde lichaamslengte, vergeleken met lamotrigine monotherapie.

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

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.
Withdrawal-verschijnselen kunnen optreden bij de pasgeborene indien de moeder behandeld werd met Mysoline tijdens de laatste periode van de zwangerschap.
Anticonvulsieve therapie op lange termijn kan gepaard gaan met verlaagde serumfolaatspiegels.
Aangezien echter de behoefte aan foliumzuur stijgt gedurende de zwangerschap, wordt een regelmatige screening van patiënten die reeds langdurig behandeld worden met anticonvulsiva, aangeraden. In geval van een verlaagde serumfolaatspiegel moet de toediening van foliumzuur en vitamine B 12, niettegenstaande dit betwistbaar is, overwogen worden. Vitamine B 12 kan immers in bepaalde omstandigheden tot een gunstige respons leiden.
Occasioneel gaat een anticonvulsieve therapie gepaard met coagulatiestoornissen bij de pasgeborene.
Om deze reden wordt het aangeraden zwangere vrouwen gedurende de laatste maand van de zwangerschap tot aan de bevalling vitamine K 1 toe te dienen. In het geval een dergelijke behandeling niet werd toegepast, mag men 10 mg vitamine K 1 aan de moeder toedienen op het ogenblik van de bevalling. Men zal 1 mg onmiddellijk aan de pasgeborene toedienen.

Borstvoeding
Aangezien primidon (Mysoline) waarschijnlijk in de melk afgescheiden wordt, is het aangeraden de borstvoeding te onderbreken als de baby sufheid en sedatie vertoont.

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

Patiënten die een voertuig besturen of een machine gebruiken, moeten zich bewust zijn van een vertraagde reactietijd.

4.8 Bijwerkingen

Er is geen recente klinische documentatie voor het product beschikbaar die kan dienen als basis voor het bepalen van de frequentie van ongewenste effecten.
Als er ongewenste effecten optreden, komen zij gewoonlijk voor in het begin van de behandeling en omvatten sufheid en lusteloosheid.

Vaak (> 1/100, <1/10)
- Zenuwstelselaandoeningen: lusteloosheid, ataxie, gezichtstoornissen, accomodatiestoornissen, nystagmus
- Maagdarmstelselaandoeningen: nausea
- Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: sufheid

Soms (>1/1000, <1/100)
- Maagdarmstelselaandoeningen: braken
- Huid- en onderhuidaandoeningen: allergische reacties t.h.v. de huid kunnen maculaire en papulaire, mazelen-achtige of op roodvonk gelijkende uitslag omvatten
- Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: hoofdpijn, duizeligheid

Zelden (>1/10000, < 1/1000)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen: megaloblastanemie, bloeddyscrasieën (leukopenie en trombocytopenie)
- zenuwstelselaandoeningen: veranderingen in persoonlijkheid en psychotische reacties
-Huid- en onderhuidaandoeningen: ernstige reacties zoals exfoliatieve dermatitis, lupus erythematosus
Ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: gewrichtspijn, beenverweking
Zoals met fenobarbital werd Dupuytren-contractuur gemeld.

Zeer zelden (<1/10000)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen: lymfadenopathie
- Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: verminderd libido, dorstgevoel, polyurie, oedeem

Niet bekend
-Huid- en onderhuidaandoeningen: Geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (‘drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms’; DRESS) (zie rubriek 4.4)

Gezichtstoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, nystagmus, ataxie, braken en nausea zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard, zelfs wanneer ze vrij uitgesproken zijn. Uitzonderlijk kan idiosyncrasie optreden met analoge symptomen in acute en ernstige vorm die het stopzetten van de behandeling vereist.
Het risico op ongewenste effecten moet steeds afgewogen worden tegen het risico op epilepsie-aanvallen bij stopzetten van de behandeling. Enkel de behandelende arts kan beslissen over het al dan niet stopzetten van de behandeling, rekening houdend met de ernst van de ongewenste effecten en de toestand van de patiënt. Dosisreductie kan vaak reeds voldoende zijn.
Het kan nodig zijn om bij een langdurige behandeling met Mysoline vitamine D-supplementen te geven omdat het katabolisme van vitamine D verhoogd kan zijn. Zoals met fenytoïne een fenobarbital kan uitzonderlijk megaloblastanemie optreden die het stopzetten van de verhandeling vereist. Foliumzuur en vitamine B12 kunnen toegediend worden om deze toestand te corrigeren.

Er zijn gevallen gemeld van verminderde botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en breuken bij patiënten die langdurig behandeld zijn met Mysoline. Het mechanisme waardoor Mysoline het botmetabolisme beïnvloedt, is niet geïdentificeerd.

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
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De symptomen van overdosering variëren naargelang de ingenomen hoeveelheid en gaan van ataxie, bewustzijnsverlies, ademhalingsdepressie, kenmerkende kristallurie en huidletsels tot coma.
Er is geen specifiek antidotum.
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. maagspoeling, toediening van actieve kool, intraveneuze toediening van vloeistof, geforceerde alkalische diurese (proberen om een pH van urine van 8 te bekomen), en algemene ondersteuningsmaatregelen.
In kritieke situaties zijn hemoperfusie (voor hypotensieve patiënten) en hemodialyse effectief.

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.
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

Mysoline wordt snel en nagenoeg volledig opgenomen uit de gastro-intestinale tractus. Piekplasmaconcentraties worden gewoonlijk bereikt binnen 3 uur na orale toediening.
Primidon wordt in de lever gedeeltelijk gemetaboliseerd tot fenobarbital en fenylethylmalonamide.
Fenobarbital wordt voor 50 % gebonden aan plasmaproteïnen terwijl primidon en fenylethylmalonamide slechts voor een kleine hoeveelheid gebonden worden.
De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 10 uur voor primidon, 16 uur voor fenylethylmalonamide en ongeveer 70 uur voor fenobarbital.
Ongeveer 40 % van het geneesmiddel wordt onveranderd uitgescheiden via de nieren. Fenobarbital wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd in de lever, terwijl 25 % fenobarbital uitgescheiden wordt in de urine.
Ongeveer 30 % wordt uitgescheiden via de nieren in de vorm van fenylethyl-malonamide dat niet verder gemetaboliseerd wordt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Hoewel de gegevens uit de gepubliceerde studies inconsistent zijn, werd fenobarbital dat tijdens de dracht of de vroege postnatale periode aan ratten/muizen werd toegediend, in verband gebracht met nadelige effecten op de neurologische ontwikkeling, waaronder veranderingen in de locomotorische activiteit, cognitie en leerpatronen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

Geen bijzondere vereisten.

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

SERB
40 avenue George V - 75008 Paris
FRANKRIJK
+32 2 888 63 51

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 : 6/12/2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de SKP: 09/2021