

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Liskantin 250 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje primidonum 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

*Popis přípravku:* Bílé, kulaté, bikonvexní, zkosené tablety, na jedné straně vyraženo „L“, na druhé straně dělicí kříž. Průměr cca 10 mm, výška tablety 4,3-5,0 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba epilepsie:

1. léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní
2. léčba primárních generalizovaných tonicko-klonických křečí.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávka se postupně zvyšuje až k dosažení optimálně účinné dávky. Doporučuje se začít denní dávkou 60 až 125 mg jednou denně pozdě večer a zvyšovat ji vždy každé tři dny o 125 mg, dokud pacient nedostává 500 mg Liskantinu denně. Dále se pak dávka zvyšuje každé tři dny o 250 mg u dospělých, respektive o 125 mg u dětí, dokud není dosaženo optimální kontroly záchvatů nebo maximální tolerovatelné dávky. Průměrná denní udržovací dávka se obvykle dělí na 2-3 jednotlivé dávky a je u dětí 20 mg/ kg tělesné hmotnosti/den, u dospělých 15 mg/kg těles. hmotnosti/den, což odpovídá denní dávce 75–250 mg u dětí do 2 let, 250–500 mg u dětí 2 až 5letých, 500–750 mg u dětí 6 až 9letých, 750–1500 mg u dětí nad 9 let a u dospělých. Toto dávkování se doporučuje pro dosud neléčené pacienty.

U některých pacientů lze doporučit rozdělení denní dávky Liskantinu na různě vysoké dílčí dávky podle četnosti a druhu záchvatů; například při výskytu nočních záchvatů je na místě podávat vyšší dávku, nebo dokonce celou denní dávku večer, anebo při zmnožení záchvatů v období menstruace lze doporučit zvýšení celkové denní dávky během tohoto období.

Podle počtu a závažnosti záchvatů a snášenlivosti přípravku lze počáteční dávky zvýšit, urychlit nebo naopak prodloužit dobu titrace dávky.

Při převedení z jiného antiepileptika, podávaného jako monoterapie na Liskantin, např. pro jeho nedostatečnou účinnost nebo špatnou snášenlivost, je třeba provést změnu postupně. Podáváme během prvních tří dnů ½ až 1 tabletu Liskantinu večer spolu s dosud užívaným antiepileptikem. Potom se ve 3denních intervalech zvyšuje dávka Liskantinu vždy o stejné množství, až k dosažení zhruba poloviční

odhadované optimálně účinné dávky. Teprve potom lze dříve podávané antiepileptikum během cca 14 dní postupně snižovat a vysazovat a současně pokračovat ve zvyšování dávky Liskantinu. Pokud by se před tím podávaný lék vysadil příliš rychle, mohly by nastat různé komplikace, např. status epilepticus. Pokud se pacient před nasazením Liskantinu léčil barbituráty, lze vysazení barbiturátu a převedení na Liskantin urychlit, protože primidon se metabolizuje na barbiturát a z toho důvodu je také ztížen odhad optimálně účinné dávky Liskantinu, protože stav pacienta může být ovlivněn ještě přetrvávajícím účinkem barbiturátu. Při zhoršení celkového stavu pacienta, omezení jaterních či dechových funkcí a u starších pacientů je na místě redukce dávky.

Při snížené funkci ledvin je nutno dávku upravit podle plazmatické koncentrace kreatininu a tuto hladinu kontrolovat. Při hodnotách přesahujících 8,0 mg kreatininu/l nepodávat více než 1 tabletu Liskantinu, (což odpovídá 250 mg primidonu) denně.

Při nasazování a sledování léčby Liskantinem se doporučuje kontrolovat plazmatickou koncentraci primidonu. Obvykle akceptované terapeutické rozmezí se u primidonu pohybuje mezi 3–12 mg/l, u fenobarbitalu mezi 10 až 30 mg/l a pro PEMA (phenylethylmalonamid) není udáváno žádné terapeutické rozpětí. Doporučuje se sledování krevního obrazu a hladiny jaterních enzymů zvláště při zahájení léčby, ale také při dlouhodobé léčbě.

### Způsob podání

Tablety se podávají nerozkousané během jídla nebo po jídle, zapíjejí se trochou tekutiny.

Antiepileptická léčba je v zásadě dlouhodobá. Její nasazení, trvání a případné ukončení se řídí podle klinického obrazu a rozhoduje o ní odborný lékař (neurolog, neuropediatr). Všeobecně platí, že o snížení dávky, případně vysazení léčby, lze uvažovat až po dvou- až třiletém období bez záchvatů. Vysazování probíhá obvykle postupným snižováním dávky v průběhu 1 až 2 roků. Děti mohou dávkou stanovené na kg tělesné hmotnosti „odrůst“, pokud se nezhorší nález na EEG.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku, na barbituráty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Přípravek nelze podávat při:

- akutní otravě farmaky tlumícími centrální nervový systém (hypnotika, analgetika, psychofarmaka) a alkoholem
- akutní intermitentní porfyrii
- těžkých poruchách funkce jater a ledvin
- těžkém poškození myokardu.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U oslabených pacientů a u pacientů se sníženými jaterními, ledvinnými nebo dýchacími funkcemi je nutno podávat Liskantin velmi opatrně a je možné, že bude nutno snížit dávky. Při sníženém vylučování ledvinami je nutno redukovat dávku s ohledem na glomerulární filtraci, resp. hodnoty plazmatického kreatininu.

Jak je při podávání antiepileptik obvyklé, doporučují se kontroly krevního obrazu a dalších laboratorních hodnot, zvláště pokud se objeví klinické abnormality.

Primidon vykazuje silné centrálně tlumivé účinky, protože se částečně metabolizuje přes fenobarbital.

Dlouhodobé užívání Liskantinu může vést k návyku až projevům závislosti a při náhlém přerušení léčby se mohou rozvinout příznaky z vysazení.

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování.

Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u primidonu. Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba.

Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, by měli vyhledat lékařskou pomoc.

### Ženy ve fertilním věku

Primidon může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Prenatální expozice primidonu může zvýšit riziko vrozených malformací přibližně 2- až 3násobně (viz bod 4.6).

Primidon se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky. Ženy ve fertilním věku musí být informovány v plném rozsahu o možném riziku pro plod, pokud užívají primidon v průběhu těhotenství.

Před zahájením léčby primidonom u žen ve fertilním věku je nutné zvážit provedení těhotenského testu k vyloučení těhotenství.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 2 měsíců po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může primidon způsobit selhání terapeutického účinku perorální antikoncepce obsahující estrogen a/nebo progesteron. Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby používaly jiné metody antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Ženám, které plánují těhotenství, musí být doporučeno, aby se v předstihu poradily se svým lékařem, aby bylo možné poskytnout adekvátní poradenství a probrat další vhodné možnosti léčby před počatím a před vysazením antikoncepce.

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že během léčby primidonom otěhotní nebo se domnívají, že mohou být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.

### Závažné kožní reakce

Při použití primidonu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce – Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích a pečlivě sledováni ohledně kožních reakcí.

Nejvyšší riziko výskytu SJS, TEN nebo DRESS je během prvních týdnů léčby. Pokud se objeví známky nebo příznaky SJS, TEN nebo DRESS (např. progresivní kožní vyrážka často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba primidonom má být přerušena.

Nejlepší výsledky při léčbě SJS, TEN a DRESS jsou dosahovány při včasné diagnóze a okamžitém vysazení jakéhokoli podezřelého léku. Včasné vysazení přípravku je spojeno s lepší prognózou. Pokud se u pacienta vyvinula SJS, TEN nebo DRESS při použití primidonu (nebo fenobarbitalu), nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena léčba primidonom. (viz bod 4.8)

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Primidon a jeho metabolit fenobarbital jsou výraznými induktory mikrozomálních hepatických enzymů.

V důsledku toho se může urychlit metabolismus různých endogenních i exogenních látek. Kromě toho jsou však známy i tlumící účinky primidonu na metabolismus různých léčiv, stejně tak urychlení metabolismu primidonu vlivem jiných medikamentů.

Je nutno zvláště upozornit na následující interakce:

Antikonvulziva:

- Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital: vzhledem k enzymatické indukci může primidon urychlovat odbourání těchto látek a snižovat tak jejich koncentraci. V ojedinělých případech bylo však pozorováno i snížení metabolismu těchto látek. V důsledku urychlení metabolismu primidonu těmito látkami může nastat zvýšení koncentrace fenobarbitalu.
- Kyselina valproová: při zvýšení plazmatické koncentrace fenobarbitalu se může objevit silná sedace až kóma. V takovém případě je nutno snížit dávku primidonu. Při dlouhodobém podávání primidonu se může stimulovat metabolismus valproátu a koncentrace tohoto antikonvulziva se snižovat. V ojedinělých případech však bylo pozorováno i zpomalení metabolismu valproové kyseliny.
- Klonazepam, diazepam: při dlouhodobém podávání primidonu se metabolismus těchto léčiv stimuluje a koncentrace se snižuje. V ojedinělých případech bylo opět popsáno i snížení jejich odbourávání.
- Psychofarmaka, hypnotika, alkohol: centrálně tlumivý účinek psychofarmak, hypnotik a alkoholu se může působením primidonu zvyšovat, na druhé straně se však může účinek některých psychofarmak snižovat v důsledku jejich zvýšeného odbourávání.

- Antikoagulancia, digitoxin: účinek antikoagulancií a srdečních glykosidů se může v důsledku působení primidonu snižovat. V důsledku toho je nutno upravit dávku primidonu, zejména ve smyslu jejího snížení a případně upravit i dávku dalších současně podávaných léků.
- Griseofulvin, doxycyklin, chloramfenikol, cytostatika: Účinky těchto léčiv se mohou snižovat v důsledku urychlení jejich metabolismu.
- Steroidní hormony, hormonální kontraceptiva: Steroidní hormony se mohou urychleně vylučovat a obdobně se může snížit spolehlivost hormonální antikoncepce. Především při výskytu krvácení mezi cykly je na místě doporučit ještě dodatečnou ochranu proti otěhotnění, případně zvolit jinou antikoncepci se zvýšeným obsahem hormonů.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Primidon se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky.

Před zahájením léčby primidonem u žen ve fertilním věku je nutné zvážit provedení těhotenského testu k vyloučení těhotenství.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 2 měsíců po poslední dávce používat vysoce účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může primidon způsobit selhání terapeutického účinku perorální antikoncepce obsahující estrogen a/nebo progesteron. Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby v průběhu léčby primidonem používaly jiné metody antikoncepce, např. dvě doplňkové formy antikoncepce, jako jsou bariérová metoda, perorální antikoncepce obsahující vyšší dávky estrogenu nebo nitroděložní tělísko bez obsahu hormonů (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku musí být informovány a musí porozumět riziku možného poškození plodu v souvislosti s užíváním primidonu v průběhu těhotenství a o tom, jak je důležité plánovat těhotenství.

Ženám, které plánují těhotenství, musí být doporučeno, aby se v předstihu poradily se svým lékařem, aby bylo možné poskytnout adekvátní poradenství a probrat další vhodné možnosti léčby před počatím a před vysazením antikoncepce.

Antiepileptická léčba musí být pravidelně přehodnocována, a to zejména u žen, které plánují otěhotnět.

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že během léčby primidonem otěhotní nebo se domnívají, že mohou být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.

##### Těhotenství

##### Obecná rizika spojená s léčbou antiepileptiky

Všem ženám ve fertilním věku, které jsou léčeny antiepileptiky, musí být poskytnuta adekvátní lékařská doporučení týkající se potenciálních rizik pro plod způsobených epileptickými záchvaty i léčbou antiepileptiky, a to zejména ženám plánujícím těhotenství a těhotným ženám.

Je třeba se vyvarovat náhlému ukončení léčby antiepileptiky (AED), protože to by mohlo vést k epileptickým záchvatům, které by mohly mít závažné následky pro ženu i nenarozené dítě.

Při léčbě epilepsie v těhotenství je, kdykoli je to možné, upřednostňována monoterapie, protože léčba několika AED může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na společně podávaných AED.

##### Rizika související s primidonem a jeho metabolitem fenobarbitalem

Metabolit fenobarbital prochází placentou. Studie na zvířatech (údaje z literatury) prokázaly reprodukční toxicitu u hlodavců (viz bod 5.3).

Údaje z metaanalýzy a observačních studií ukázaly přibližně 2- až 3násobně vyšší riziko závažných malformací, než je výchozí riziko závažných malformací v obecné populaci (které je 2–3 %). Toto riziko závisí na dávce; nicméně nebyla nalezena dávka, která by byla zcela bez rizika. Monoterapie fenobarbitalem je spojena se zvýšeným rizikem závažných vrozených malformací, včetně rozštěpu rtu a patra a kardiovaskulárních malformací. Byly také hlášeny další malformace zahrnující různé tělesné systémy, včetně hypospadie, dysmorfických rysů tváře, účinků na neurální trubici, kraniofaciální dysmorfie (mikrocefalie) a abnormalit prstů.

Údaje ze studie registru naznačují zvýšení rizika narození menších novorozenců, než by odpovídalo gestačnímu věku, nebo novorozenců se sníženou tělesnou délkou ve srovnání s monoterapií lamotriginem. U dětí vystavených fenobarbitalu v průběhu těhotenství byly hlášeny poruchy vývoje nervového systému. Studie týkající se rizika poruchy vývoje nervového systému u dětí vystavených fenobarbitalu v průběhu

těhotenství jsou protichůdné a riziko nelze vyloučit. Předklinické studie rovněž uváděly nežádoucí účinky na vývoj nervového systému (viz bod 5.3).

Primidon může být používán v průběhu těhotenství pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení dalších vhodných možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky.

Pokud po opětovném zhodnocení léčby primidonom není vhodná žádná jiná možnost léčby, má být použita nejnižší účinná dávka primidonu. Žena musí být informována v plném rozsahu a musí porozumět rizikům spojeným s užíváním primidonu v průběhu těhotenství.

Při užívání primidonu ve třetím trimestru těhotenství se mohou u novorozence objevit abstinenční příznaky, včetně sedace, hypotonie a poruchy sání.

Pacientky léčené primidonom mají před početím a v průběhu těhotenství vhodným způsobem doplňovat kyselinou listovou.

#### Kojení

Primidon přechází do mateřského mléka. Při zvýšené citlivosti dětského organismu může množství primidonu obsažené v mateřském mléce vést k projevům somnolence u kojence. Chronická medikace u matky může u novorozence vyvolat až projevy závislosti, které si v případě náhlého odstavení mohou vyžádat až nutnost intenzivní péče o kojence, protože se mohou objevit příznaky z odnětí látky.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek může nepříznivě ovlivnit činnost vyžadující zvýšenou pozornost a rychlé rozhodování - např. řízení motorových vozidel, obsluhu strojů, práce ve výškách. To platí ve zvýšené míře při současném požití alkoholu a stejně tak při vyšším dávkování nebo kombinované léčbě s jinými léčivými, ovlivňujícími CNS. Tuto činnost by pacient měl vykonávat pouze s výslovným souhlasem lékaře.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou ospalost a netečnost, které se však obecně objevují pouze na začátku léčby.

Byly také hlášeny zrakové poruchy, nauzea, bolest hlavy, závratě, zvracení, nystagmus a ataxie. Tyto poruchy jsou obvykle přechodné. Vzácně se mohou objevit idiosynkratické reakce zahrnující tyto příznaky v akutní a těžké formě vyžadující ukončení léčby.

Pro přehlednost byla použita následující klasifikace nežádoucích účinků:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1\ 000$ ); velmi vzácné ( $\leq 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: megaloblastická anémie (reverzibilní po podání kyseliny listové a/nebo vitamínu B12)

Vzácné: krevní dyskrázie, např. leukopenie nebo trombocytopenie

Není známo: Byl popsán jeden případ agranulocytózy.

#### Poruchy imunitního systému

Vzácné: systémový lupus erythematosus

#### Endokrinní poruchy

Časté: změny v systému hormonů štítné žlázy se snížením koncentrace celkového a volného tyroxinu ( $T_4$  a  $FT_4$ ), pravděpodobně v důsledku zrychleného metabolismu. Funkce štítné žlázy samotné zůstává nezměněna.

#### Poruchy metabolismu a výživy

Při dlouhodobé terapii Liskantinem může být na základě zvýšeného katabolismu vitamínu D potřebné doplnění tohoto vitamínu.

Časté: změny metabolismu kalcia a vitamínu D, jako hypokalcémie nebo zvýšení alkalické fosfatázy, příležitostně až se závažnými změnami, jako např. osteodystrofií metafýz anebo tzv. „rachitis antiepileptica“. V takových případech, stejně jako u některých rizikových pacientů (např. u dětí nebo těhotných žen) se doporučuje podávání vitamínu D.

Vzácné: indukce porfyrie

### Psychiatrické poruchy

Velmi časté: na začátku léčby netečnost

Vzácné: poruchy osobnosti, které mohou zahrnovat psychotické reakce

Není známo: poruchy paměti a koncentrace

Především u dětí se mohou objevit poruchy emocionálního chování ve smyslu zvýšené dráždivosti a rozmrzelosti. U dětí a starších osob se po podání primidonu někdy vyskytují paradoxní reakce s příznaky neklidu a vzrušení. Tyto projevy bývají obvykle mírné, při pokračující léčbě zpravidla po několika dnech ustupují a lze je výrazně zmírnit pozvolným zvyšováním dávky.

### Poruchy nervového systému

Velmi časté: na začátku léčby a většinou při vyšší počáteční dávce: závraťe, ospalost, ataxie. Tyto nežádoucí účinky lze výrazně zmírnit pozvolným zvyšováním dávky.

Časté: vizuální poruchy

Není známo: ojediněle případy zevní oftalmoplegie a polyradikulitidy

### Poruchy oka

Velmi časté: na začátku léčby poruchy akomodace. Tyto projevy bývají obvykle mírné, při pokračující léčbě zpravidla po několika dnech ustupují a lze je výrazně zmírnit pozvolným zvyšováním dávky.

Časté: nystagmus

Není známo: diplopie

### Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: na začátku léčby a většinou při vyšší počáteční dávce: nauzea, zvracení. Tyto nežádoucí účinky lze výrazně zmírnit pozvolným zvyšováním dávky.

### Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšená koncentrace jaterních enzymů v séru včetně gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy, jako důsledek účinku primidonu indukujícího enzymy. Tyto změny nejsou považovány za příznaky poškození jater, pokud nejsou zvýšeny hodnoty transamináz (AST a ALT). Nevyžadují změnu léčby.

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: makulopapulózní vyrážka, většinou bez celkových alergických příznaků

Méně časté: alergické reakce projevující se zvláště na kůži jako makulopapulózní, morbiliformní nebo skarlatiniformní vyrážka

Vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza

Není známo: exfoliativní dermatitida, bulózní dermatitida, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: obtíže v oblasti ramene indukované primidonem

Vzácné: artralgie, osteomalacie, stejně jako u fenobarbitalu výskyt Dupuytrenovy kontraktury

U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Liskantin byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým Liskantin ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Není známo: impotence, snížení libida

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: únava, porucha rovnováhy

Méně časté: bolest hlavy

Není známo: nechutenství až anorexie

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

Při hodnocení intoxikace je nutno brát v úvahu též možnost mnohočetné intoxikace, např. požitím více druhů léků při suicidiálním pokusu.

*Příznaky intoxikace:* Primidon je extenzivně metabolizován na fenobarbital a příznaky předávkování primidonom se tak podobají projevům při intoxikaci barbituráty. Těžší následky až s možným letálním zakončením lze očekávat při masivním předávkování – u dospělých od 20-30 mg primidonu (tj. cca 100 tablet), pokud není zahájena včas specifická terapie intoxikace. Při podezření na intoxikaci se v každém případě doporučuje stanovení plazmatické hladiny antiepileptika. Klinický obraz se vyznačuje poruchami CNS, jako ospalost, letargie, ataxie, nystagmus, dysarthrie, nauzea a zvracení, hypoxémie, hypotermie, snížení ledvinných funkcí, závratěmi a (méně často) neurologickými příznaky.

U těžších intoxikací nastává koma, případně s areflexií a oběhovým selháním. Hrozí exitus v důsledku zástavy dechu. Pro intoxikaci primidonom je charakteristický výskyt krystalů primidonu v moči při plazmatické koncentraci primidonu přesahující 80 mg/l.

*Terapie intoxikace:* Specifické antidotum není známo. Při těžších otravách je nutno zavést opatření k udržení a stabilizaci vitálních funkcí (dýchání, krevní oběh, ledvinné funkce, profylaxe aspirace a následné pneumonie), dále primární a sekundární detoxikační opatření jako: výplach žaludku, podání aktivního uhlí, forsírovaná diuréza, alkalizace moči, případně peritoneální dialýza nebo hemodialýza. Pokud nejsou k dispozici hodnoty plazmatické koncentrace, nelze po proběhlé intoxikaci primidonom znovu zahájit léčbu epilepsie primidonom dříve než po 3 dnech po odeznění příznaků intoxikace.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, barbituráty a deriváty; ATC kód: N03AA03

Primidon je desoxybarbiturát a vyznačuje se – stejně jako jeho metabolit fenobarbital a fenylethylmalonamid (PEMA) antikonvulzivními účinky. Mechanismus působení a antikonvulzivní efekt není dosud plně objasněn, předpokládá se, že jde o hyperpolarizaci buněčných membrán. Neurofyziologicky nemá primidon (v protikladu k fenobarbitalu) žádný efekt na postsynaptický účinek a postsynaptickou blokádu GABA.

Z hlediska neurochemického neovlivňuje primidon koncentraci GABA v mozkové tkáni ani její metabolismus.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

*Resorpce, plazmatická hladina:*

Po perorálním podání se primidon rychle resorbuje. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje primidon při p.o. dávce po 3 hodinách (rozpětí 0,5 – 9 hodin), max. koncentrace PEMA po 7-8 hodinách a fenobarbitalu teprve po 2-4 dnech při pokračující léčbě.

*Distribuce, vazba na plazmatické proteiny:*

Vazba na plazmatické bílkoviny je u primidonu a PEMA nízká, u fenobarbitalu činí cca 50 %. Distribuční objem je stanoven na hodnotu 0,54 l/kg. Koncentrace v mozkomíšním moku odpovídá koncentraci naměřené v plazmě. Primidon přestupuje do mateřského mléka. Koncentrace se pohybuje v průměru kolem 75 % plazmatické koncentrace matky.

*Metabolismus:*

V játrech se primidon biotransformuje převážně oxidativně na PEMA a fenobarbital. Kromě toho se nalézají ještě malé množství p-hydroxyprimidonu, p-hydroxyfenobarbital a konjugáty, jako  $\alpha$ -phenyl- $\gamma$ -butyrolakton a  $\alpha$ -phenylbutyramid v moči, jako metabolity. Při monoterapii primidonom činí průměrně zjištěné podíly v moči 6,6 % PEMA a 2,1 % fenobarbitalu.

#### *Poločas vylučování:*

Průměrný plazmatický poločas primidonu při monoterapii činí 15,2 hodiny (rozptyl 8,9 až 22,4 hod.) po perorální dávce 250 mg tablety (19 dospělých probandů). Při kombinované terapii s jinými antiepileptiky se plazmatický poločas primidonu zkracuje na průměrně 8,3 hodiny.

Vylučování závisí především na funkci ledvin. Po 5 dnech se vyloučí v průměru 75,5 % podaného množství, přičemž největší podíl (64 %) činí primidon v nezměněné podobě. Při dlouhodobé terapii 12 epileptických dětí bylo nalezeno v moči průměrně 92 % denní dávky (10,0 – 25,5 mg/kg), přičemž bylo změřeno 42,3 % primidonu v nezměněné podobě, 45,2 % PEMA a 4,9 % fenobarbitalu.

#### *Biologická dostupnost:*

Vyšetření biologické dostupnosti, prováděné v r. 1991 s Liskantinem tablety na 9 probandech, resp. Liskantinem suspenzí na 11 probandech vykazovalo následující data:

Farmakokinetické parametry primidonu po perorální jednorázové dávce 250 mg léčivé látky:

A = Liskantin tablety, N = 9, B = Primidon suspense, N = 11

	A	B
Maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) $\mu\text{g/ml}$ :	4,61 (4,08-5,91)	4,44 (3,84-5,18)
čas maximální plazmatické koncentrace ( $t_{max}$ ) hod.:	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (0,5-6,0)
plocha pod křivkou koncentrace/čas mg/l.hod:	124,2 (109,0-141,7)	125,7 (113,3-142,3)
mean residence time (MRT) hod.:	28,6 (23,8-32,9)	29,8 (26,0-37,1)
poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) hod.:	19,5 (16,2-22,1)	20,1 (17,7-24,0)

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

#### Akutní toxicita

LD 50 je 600-800 mg/kg těles. hmotnosti pro myš, více než 2000 mg/kg těles. hmotnosti u laboratorního potkana.

#### Chronická toxicita

Po 125, 250 a 500 mg na 1 kg těles. hmotnosti primidonu vykazovali potkani ataxii a po vyšších dávkách neschopnost pohybu („ztuhnutí“). Podávání primidonu mladým potkanům v dávce 100 a 250 mg/kg těles. hmotnosti/den po dobu 9 týdnů vedlo k růstové retardaci, změnám epitelu štítné žlázy a nefrotoickým efektům (otoky, vakuolizace a deskvamace tubulárních buněk v pars convoluta). Psi snášeli denní dávky 50 mg /kg tělesné hmotnosti po dobu 6 měsíců a 200 mg/kg těl. hmotnosti po dobu 4 měsíců bez příznaků ataxie a deprese.

#### Mutagení a kancerogenní potenciál

Stejně jako o primidonu, tak také o jeho metabolitu fenobarbitalu byla kromě četných negativních nálezů publikována i řada pozitivních údajů o jeho mutagenitě. S ohledem na výrazné metodologické rozdíly většího počtu vyšetření a pozorování mutagenního potenciálu primidonu nelze v současné době vyslovit jednoznačné posouzení jeho mutagenity.

Kancerogenní potenciál primidonu nelze rovněž jednoznačně posoudit, protože neexistují žádné odpovídající pozorování.

#### Reprodukční toxicita

Existují údaje, že primidon sám, nebo v kombinaci s dalšími antikonvulzivy podávanými těhotným ženám s epilepsií zmnožuje výskyt mikrocephalie, faciálních dysmorfí a jiných vývojových vad a anomálií. V literatuře jsou též údaje o neonatálních hemoragiích u novorozenců (viz také bod 4.6 Těhotenství a kojení).

Publikované studie uvádějí teratogenní účinky (morfologické defekty) u hlodavců vystavených fenobarbitalu (metabolitu primidonu). Rozštěp patra je hlášen konzistentně ve všech předklinických studiích, ale v jednotlivých studiích nebo u jednotlivých druhů jsou rovněž hlášeny další malformace (např. umbilikální hernie, spina bifida, exencefalie, exomfalos s fúzí žeber).



I když údaje z publikovaných studií nejsou konzistentní, byl fenobarbital podáváný potkanům/myším v průběhu gestace nebo v časném postnatálního období spojen navíc s nepříznivými účinky na vývoj nervového systému, včetně alterace pohybové aktivity, kognitivních funkcí a vzorců učení.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kukuřičný škrob  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Srážený oxid křemičitý  
Želatina,  
Hydrolyzovaná želatina,  
Methylovaný oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílý neprůhledný PVC/Al blistr, krabička  
*Velikost balení:* 100 tablet.

### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
22335 Hamburg  
Německo

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

21/498/06-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. 12. 2006  
Datum posledního prodloužení registrace: 4. 7. 2012

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 8. 2021