1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primidon Holsten
Tabletten mit 250 mg Primidon

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 250 mg Primidon.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Weiße, runde Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. 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 125–250 mg für Kinder bis zu 2 Jahren, 250–500 mg für Kinder von 2–5 Jahren, 500–750 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: s. Tabelle.

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 Primidon ersetzt werden soll, z. B. wegen störender Nebenwirkungen, erhalten die Patienten in den ersten 3 Tagen abends ½ bis 1 Tablette Primidon Holsten (entsprechend 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 Primidon-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 Primidon rascher erfolgen, weil Primidon zu einem Barbiturat abgebaut wird, und dadurch, wegen übermäßiger Benommenheit des Patienten, die Festlegung der bestwirksamen Primidon-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 Primidon Holsten (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.

Primidon Holsten (1 Tablette enthält 250 mg Primidon)

	tägliche Gesamtdosis					
	Kinder 2–5 Jahre*		Kinder 6–9 Jahre		Kinder über 9 Jahre und Erwachsene	
Zeitplan	morgens	abends	morgens	abends	morgens	abends
1.–3. Tag	–	62,5 mg**#	62,5 mg**#	62,5 mg**#	62,5 mg#	62,5 mg#
4.–7. Tag	–	125 mg**	62,5 mg**#	125 mg**	125 mg	125 mg
2. Woche	125 mg**	125 mg**	125 mg**	250 mg**	250 mg	250 mg
3. Woche	125 mg	250 mg	250 mg	250 mg	375 mg	375 mg
ab 4. Woche	250 mg	250 mg	250 mg	500 mg	375 mg	375 mg
durchschnittl. Erhaltungsdosis	1–2 Tabletten (250–500 mg)		2–3 Tabletten (500–750 mg)		3–6 Tabletten (750–1500 mg)	

*) Für Säuglinge und Kleinkinder stehen möglicherweise andere Darreichungsformen zur Verfügung, die besser geeignet sind.

**) Kinder bis 9 Jahre sollten in den ersten Wochen mit anderen Darreichungsformen behandelt werden, die besser geeignet sind.

#) Die Dosierung von 62,5 mg kann mit Primidon Holsten nicht erreicht werden. Wenn diese Dosierung notwendig ist, muss auf andere Primidon-haltige Arzneimittel zurückgegriffen werden, die in anderen Stärken oder Darreichungsformen zur Verfügung stehen und entsprechend dosiert werden können.

Art der Anwendung
Die Tabletten besitzen eine Bruchkerbe und sind halbierbar. 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 Primidon Holsten 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

Primidon darf nicht angewendet werden bei:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Barbiturate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akuter Vergiftung mit zentraldämpfend 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 Primidon Holsten 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.

Frauen im gebärfähigen Alter
Primidon kann bei Anwendung in der Schwangerschaft den Fötus schädigen. Eine pränatale Exposition gegenüber Primidon kann das Risiko für angeborene Missbildungen ca. um das Zwei- bis Dreifache erhöhen (siehe Abschnitt 4.6).
Primidon sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn unter Berücksichtigung geeigneter Therapiealternativen der potenzielle Nutzen für größer erachtet wird als die Risiken. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vollständig über die potenziellen Risiken für den Fötus bei Einnahme von Primidon während der Schwangerschaft aufgeklärt werden.
Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung mit Primidon einen Schwangerschaftstest durchführen lassen.
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zwei Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund von Enzyminduktion kann die therapeutische Wirkung von östrogen- und/oder progesteronhaltigen oralen Kontrazeptiva unter Primidon ausbleiben. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, andere Verhütungsmethoden anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Frauen, die planen, schwanger zu werden, sollten sich zuvor mit ihrem Arzt beraten, sodass vor einer Schwangerschaft oder Beendigung der Verhütung alternative Therapiemöglichkeiten besprochen werden können.
Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn sie mit Primidon behandelt werden und schwanger sind oder meinen, schwanger sein zu können.

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).

Primidon Holsten enthält Natrium.
Primidon Holsten enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".
Primidon Holsten enthält Lactose.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Primidon Holsten nicht anwenden.

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 eine Beeinflussung des Primidon-Metabolismus 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 Primidon-Metabolismus durch diese Stoffe kann es zu einer Erhöhung der Phenobarbital-Konzentration 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 Phenobarbital-Plasmaspiegels 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 Meta bolisierung vermindert werden.

Antikoagulantien, Digitoxin
Die Wirkung von Medikamenten zur Blutgerinnungshemmung oder Herzglykosiden kann unter Primidon vermindert werden. Deshalb ist eine Änderung der Primidon-Dosis, vor allem eine Reduktion, mit Vorsicht und ggfs. 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
Ísoniazid 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 aufgrund 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung
Primidon sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn unter Berücksichtigung geeigneter Therapiealternativen der potenzielle Nutzen für größer erachtet wird als die Risiken.
Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung mit Pri-

midon einen Schwangerschaftstest durchführen lassen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Primidon und bis zwei Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Aufgrund von Enzyminduktion kann die therapeutische Wirkung von östrogen- und/oder progesteronhaltigen oralen Kontrazeptiva unter Primidon ausbleiben. Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Primidon andere Verhütungsmethoden anzuwenden (z. B. zwei sich ergänzende Verhütungsmethoden wie eine Barrieremethode, ein orales Kontrazeptivum mit einer erhöhten Östrogendosis oder ein nicht hormonelles Intrauterinpessar) (siehe Abschnitt 4.5).
Frauen im gebärfähigen Alter müssen über die möglichen Risiken für den Fötus in Verbindung mit der Anwendung von Primidon während einer Schwangerschaft und die Bedeutung der Schwangerschaftsplanung aufgeklärt werden.
Frauen, die planen, schwanger zu werden, sollten sich zuvor mit ihrem Facharzt beraten, sodass vor einer Schwangerschaft oder Beendigung der Verhütung alternative Therapiemöglichkeiten besprochen werden können.
Die antiepileptische Therapie sollte regelmäßig kontrolliert werden. Dies gilt insbesondere, wenn eine Frau plant, schwanger zu werden.
Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn sie mit Primidon behandelt werden und schwanger sind oder meinen, schwanger sein zu können.

Schwangerschaft

Allgemeine Risiken in Verbindung mit der Behandlung mit Antiepileptika
Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten über mögliche Risiken für den Fötus sowohl durch Krampfanfälle als auch durch die antiepileptische Behandlung fachärztlich aufgeklärt werden. Dies gilt insbesondere für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, und für schwangere Frauen.
Ein abruptes Absetzen von Antiepileptika sollte vermieden werden, da dies zu Anfällen führen kann, die ernsthafte Folgen für Mutter und Kind haben könnten.
Während einer Schwangerschaft sollte eine Epilepsie möglichst mit einer Monotherapie behandelt werden, da eine Therapie mit mehreren Antiepileptika je nach Kombination der Antiepileptika mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen einhergehen kann als die Monotherapie.

Risiken, die mit Primidon und seinem Metaboliten Phenobarbital in Verbindung gebracht werden
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.
Darüber hinaus ist der Metabolit Phenobarbital placentagängig. Tierexperimentelle Untersuchungen (Literaturdaten) haben auch eine Reproduktionstoxizität für Phenbobarbital bei Nagetieren gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Daten aus einer Metaanalyse und Beobachtungsstudien für Phenobarbital zeigten ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für schwere Fehlbildungen gegenüber dem Grundrisiko in der Allgemeinbevölkerung, das 2–3 % beträgt. Das Risiko ist dosisabhängig; es wurde jedoch keine Dosis ohne Risiko gefunden. Mit Phenobarbital geht ein erhöhtes Risiko für angeborene Missbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und kardiovaskuläre Missbildungen einher. Weiterhin wurden andere Missbildungen unterschiedlicher Organe wie Hypospadien, Gesichtsdysmorphien, Neuralrohrdefekte, kraniofaziale Dysmorphien (Mikrozephalie), Fehlbildungen der Finger und Zehen berichtet. Daten aus einer Zulassungsstudie sprechen für ein höheres Risiko für ein geringeres Geburtsgewicht und eine verminderte Körpergröße als bei der Monotherapie mit Lamotrigin.
Bei Kindern, die während der Schwangerschaft mit Phenobarbital in Kontakt gekommen sind, wurden neurologische Entwicklungsstörungen berichtet. Studien zum Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern, die während der Schwangerschaft mit Phenobarbital in Kontakt gekommen sind, sind widersprüchlich. Ein Risiko ist nicht auszuschließen. In präklinischen Studien wurden ebenfalls negative Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung berichtet (siehe Abschnitt 5.3).
Primidon sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn unter Berücksichtigung geeigneter Therapiealternativen der potenzielle Nutzen für größer erachtet wird als die Risiken. Falls nach einer erneuten Beurteilung der Behandlung mit Primidon eine andere Therapiemöglichkeit nicht geeignet ist, sollte die niedrigste anfallskontrollierende Dosis verwendet 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.
Frauen müssen über die Risiken in Verbindung mit der Anwendung von Primidon während einer Schwangerschaft vollumfänglich aufgeklärt werden und müssen diese verstanden haben.
Bei Anwendung im dritten Trimenon der Schwangerschaft kann es bei Neugeborenen zu einer Entzugssymptomatik (z. B. Sedierung, Hypotonie und verminderter Saugreflex) kommen. Bei Patientinnen, die Primidon einnehmen, ist vor und während der Schwangerschaft Folsäure zu supplementieren.
Zur Vermeidung Vitamin K_1-abhängiger Blutgerinnungsstörungen wird im letzten Schwangerschaftsmonat eine orale Vitamin K_1-Prophylaxe empfohlen. Neugeborenen ist zusätzlich zu den bei den Vorsorgeuntersuchungen üblichen Dosen in den ersten beiden Lebenswochen oral alle 3 Tage 1 mg Vitamin K_1 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 so weit 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 gefahrvolle 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 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems
Häufig kommt es zu einer megaloblastischen Anämie, die bei Gabe von Folsäure oder Vitamin B_{12} reversibel ist. Selten treten Störungen des Blutbildes wie Leukopenien oder Thrombozytopenien auf. Nicht bekannt: Ein Fall einer Agranulozytose wurde berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Das Auftreten eines systemischen Lupus erythematodes wurde beschrieben.

Endokrine Erkrankungen
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 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.

Psychiatrische Erkrankungen
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.

Erkrankungen 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.
Nicht bekannt: Einzelfälle einer Ophtalmoplegia externa und Polyradikulitis wurden nach Primidon-Gabe beschrieben.
Augenerkrankungen
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.
Nicht bekannt: Nystagmus sowie das Sehen von Doppelbildern wurden nach der Einnahme von Primidon beschrieben.

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

Leber- und Gallenerkrankungen
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).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
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.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Impotenz und verminderte Libido wurden beschrieben.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
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.

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

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.

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 wiederaufgenommen 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 Vd_β 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 %.

Elimination
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.
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 wiederge-

funden, wobei 42,3 % unverändertes Primidon, 45,2 % PEMA und 4,9 % Phenobarbital gemessen wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung

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.

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.

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

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 wurden in veröffentlichten Studien auch teratogene Wirkungen (morphologische Defekte) bei Nagetieren, die gegenüber dem Metabolit Phenobarbital exponiert waren, berichtet. In allen klinischen Studien wurde übereinstimmend über Gaumenspalten und in einzelnen Studien oder bei einzelnen Arten auch über andere Missbildungen (z. B. Nabelhernie, Spina bifida, Exencephalie, Omphalozele mit Rippenfusionen) unter Phenobarbital berichtet. Ferner ging die Verabreichung von Phenobarbital an Ratten/Mäuse während der Trächtigkeit oder kurz nach der Geburt mit negativen Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung wie die motorische Aktivität, Kognition und Lernmuster einher. Allerdings war die Datenlage der veröffentlichten Studien uneinheitlich. Für Informationen zur Anwendung von Primidon in der Schwangerschaft beim Menschen siehe 4.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Cellulosepulver

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung (Umkarton) mit 50 Tabletten (in Durchdrückpackungen)
Originalpackung (Umkarton) mit 100 Tabletten (in Durchdrückpackungen)
Originalpackung (Umkarton) mit 200 Tabletten (in Durchdrückpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31 – 35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6908975.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.03.2005

10. STAND DER INFORMATION

August 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig