

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mizodin, 250 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 250 mg prymidonu (*Primidonum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mizodin jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi w napadach padaczkowych uogólnionych toniczno-klonicznych (*grand mal*), nocnych mioklonicznych, częściowych złożonych (psychomotorycznych) i częściowych prostych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 9 lat:

Dawka wynosi od 3 tabletek (750 mg) do 6 tabletek (1500 mg) na dobę. Lek powinien być stosowany wg poniższego schematu:

Dawka	Kolejne dni leczenia
125 mg (pół tabletki) na dobę – wieczorem	przez pierwsze 3 dni
125 mg 2 razy na dobę	czwarty, piąty i szósty dzień
125 mg 3 razy na dobę	siódmy, ósmy i dziewiąty dzień
dawka podtrzymująca 250 mg 3 razy na dobę	dziesiąty dzień

Dawka podtrzymująca może być modyfikowana w miarę potrzeb i tolerancji pacjenta. Nie należy przekraczać dawki 6 tabletek (1500 mg) na dobę.

Stężenie prymidonu w osoczu krwi po podaniu doustnym może się znacznie różnić u poszczególnych pacjentów, dlatego skuteczną dawkę produktu leczniczego należy dobierać indywidualnie. Należy również pamiętać, że jeden z metabolitów prymidonu – fenobarbital, może wpływać na stężenie prymidonu we krwi, na działania niepożądane, interakcje oraz efekt terapeutyczny prymidonu.

Zarówno rozpoczęcie leczenia, jak i zakończenie lub zamiana produktu leczniczego na inny powinny następować stopniowo. Nagłe odstawienie produktu leczniczego może spowodować stan padaczkowy.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na prymidon, barbiturany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.1.

- Ostra przerywana porfiria (metabolit prymidonu – fenobarbital wpływa na enzym biorący udział w syntezie porfiryny).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Mizodin w stanach chorobowych, takich jak:

- zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby, ponieważ możliwa jest kumulacja metabolitów barbituranów,
- hiperkineza, ponieważ prymidon nasila jej objawy,
- choroby układu oddechowego (np. astma, rozedma płuc), ponieważ może wystąpić depresja oddechowa.

Produkt leczniczy Mizodin należy podawać ostrożnie dzieciom, osobom w podeszłym wieku i pacjentom osłabionym, ponieważ mogą wystąpić reakcje paradoksalne, np. paradoksalne pobudzenie.

Prymidon silnie hamuje czynność ośrodkowego układu nerwowego i jest częściowo metabolizowany do fenobarbitalu. Po długotrwałym podawaniu prymidonu może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie i wystąpić mogą objawy odstawienne po nagłym przerwaniu stosowania produktu.

W trakcie stosowania prymidonu należy zachować ostrożność wykonując czynności wymagające czujności, ponieważ może wystąpić senność. W przypadku szybkiej zmiany pozycji ciała z siedzącej lub leżącej na stojącą mogą wystąpić zawroty głowy.

Nie należy nagle przerywać podawania produktu leczniczego Mizodin. W razie zakończenia leczenia lub zamiany produktu leczniczego na inny, dawki należy zmniejszać stopniowo, w miarę potrzeby wprowadzając równocześnie preparat zamienny.

Podczas leczenia prymidonom może rozwinąć się niedokrwistość megaloblastyczna i z tego względu może być konieczne odstawienie produktu leczniczego Mizodin.

Prymidon wpływa na wyniki badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.5.). W trakcie długotrwałego stosowania prymidonu należy monitorować wskaźniki morfologii krwi, skład biochemiczny krwi (co 6 miesięcy), stężenie kwasu foliowego, stężenie fenobarbitalu i prymidonu.

UWAGA!

- Podczas stosowania produktu leczniczego Mizodin nie wolno spożywać napojów alkoholowych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania prymidonu jednocześnie z innymi lekami hamującymi ośrodkowy układ nerwowy (np. lekami nasennymi, uspokajającymi, przeciwhistaminowymi działającymi uspokajająco, opioidowymi lekami przeciwbólowymi), prymidon może nasilać ich działanie.
- Prymidon zwiększa aktywność wątrobowych enzymów mikrosomalnych, dlatego może osłabiać działanie między innymi korykosteroidów, leków przeciwzkrzepowych, kortykotropiny (ACTH), cyklosporyny, dakarbazyny, doksycykliny, metronidazolu. Konieczne może być zwiększenie dawki tych leków.
- Prymidon zmniejsza skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny (może być konieczna zmiana metody antykoncepcji).
- Inhibitory monoaminoooksydazy, w tym furazolidon, prokarbazyna i selegilina, mogą przedłużać działanie prymidonu, hamując przemianę jego aktywnych metabolitów.

- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą obniżać próg drgawkowy i zmniejszać działanie prymidonu.
- Produkt leczniczy Mizodin oddziałuje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, które mogą zmieniać typ napadu padaczkowego, dlatego konieczne jest monitorowanie stężenia tych leków we krwi i ewentualne dostosowanie dawki prymidonu. Karbamazepina zmniejsza a pochodne kwasu walproinowego zwiększają działanie prymidonu.
- Prymidon jest częściowo metabolizowany do fenobarbitalu, jednoczesne stosowanie prymidonu i fenobarbitalu może zmieniać typ napadu padaczkowego, może nasilać się działanie sedatywne obu leków.
- Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może zmniejszać stężenie prymidonu w osoczu krwi i przez to zmniejszać jego działanie.
- Inhibitory anhidrazy węglanowej, stosowane jednocześnie z prymidonem, zwiększają ryzyko wystąpienia zmian w strukturze kości.
- Stosowanie prymidonu przez dłuższy czas przed zastosowaniem środków znieczulających (halotan, enfluran i metoksyfluran) zwiększa ryzyko hepatotoksyczności i nefrotoksyczności.
- Podczas stosowania produktu leczniczego Mizodin może nastąpić zaburzenie metabolizmu witaminy D, co może powodować demineralizację kości. Podczas długotrwałej terapii z zastosowaniem prymidonu należy uzupełniać niedobory witaminy D.
- W czasie stosowania prymidonu występuje zwiększone zapotrzebowanie na kwas foliowy.
- Prymidon wpływa na wyniki badań laboratoryjnych: zmniejsza wchłanianie znakowanej cyjanokobalaminy ⁵⁷Co; reakcja na metyrapon może się zmniejszyć na skutek zwiększonego metabolizmu metyraponu; może wystąpić fałszywie dodatnia reakcja na fentolaminę, przed badaniem należy odstawić produkt leczniczy na 24 do 72 godzin; stężenie bilirubiny w surowicy krwi może się zmniejszyć w wyniku indukcji glukuronylotransferazy, enzymu sprzęgającego bilirubinę.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak dostatecznych danych o bezpieczeństwie stosowania prymidonu u kobiet w ciąży. Istnieją jednak dane o występowaniu zwiększonej ilości wrodzonych wad rozwojowych po stosowaniu innych leków przeciwdrgawkowych. Objawy podobne do objawów zespołu hydantoinowego u płodu (wady twarzoczaszki i serca, opóźniony wzrost, upośledzenie umysłowe oraz wady kończyn) obserwowano także po stosowaniu prymidonu.

Produktu leczniczego Mizodin nie wolno stosować w okresie ciąży, ponieważ prymidon przenika przez barierę łożyskową i może zaburzać rozwój płodu, zwiększając ryzyko wad rozwojowych.

Prymidon stosowany w późnym okresie ciąży może wywołać uzależnienie i objawy odstawiennego u noworodka.

Podczas długotrwałej terapii z zastosowaniem prymidonu następuje zmniejszenie stężenia kwasu foliowego w surowicy krwi. W czasie ciąży zwiększa się zapotrzebowanie na kwas foliowy. U kobiet w ciąży należy uzupełniać niedobory kwasu foliowego i witaminy B₁₂. U noworodka mogą wystąpić krwawienia. Ryzyko krwawień można zmniejszyć podając matce witaminę K przez 1 miesiąc przed porodem i w trakcie porodu, oraz noworodkowi bezpośrednio po urodzeniu. Prymidon stosowany w czasie porodu może wywołać zaburzenia oddychania u noworodka.

Prymidon przenika do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią (prymidon może powodować nasiloną senność u dziecka).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prymidon może ograniczać sprawność psychofizyczną. W czasie jego stosowania nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu, ze względu na możliwość wystąpienia senności i wydłużenie czasu reakcji.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane występują głównie na początku leczenia. Najczęstsze działania niepożądane to senność i apatia. Obserwowano również występowanie:

- zaburzeń widzenia,
- nudności,
- bólu i zawrotów głowy,
- wymiotów,
- oczopląsu,
- ataksji.

Objawy te zwykle ustępują po odstawieniu prymidonu.

Mogą wystąpić reakcje idiosynkrazyjne po stosowaniu prymidonu z objawami wymienionymi powyżej. Jeżeli objawy te są ciężkie i ostre, to należy przerwać stosowanie prymidonu.

Często występujące działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

- senność,
- apatia,
- ataksja,
- zaburzenia widzenia, oczopląs,
- nudności.

Niezbyt często występujące działania niepożądane ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$):

- bóle głowy, zawroty głowy,
- wymioty,
- reakcje alergiczne objawiające się występowaniem na skórze zmian grudkowo-plamkowych (podobnych do wysypki występującej w odrze lub płonicy),
- reakcje paradoksalne np. pobudzenie paradoksalne, szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku.

Rzadko występujące działania niepożądane ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$):

- zmiany osobowości z reakcjami psychotycznymi,
- niedokrwistość megaloblastyczna,
- zaburzenia morfologii krwi,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w tym gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy zasadowej,
- bóle stawów,
- demineralizacja kości,
- przykurcz Dupuytren'a,
- ciężkie reakcje skórne jak: złuszczone zapalenie skóry,
- zespół Stevensa-Johnsona,
- martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella),
- toczень rumieniowaty.

Istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie oraz o złamaniach u pacjentów stosujących prymidon w długoterminowej terapii. Mechanizm działania prymidonu wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony.

4.9. Przedawkowanie

Przedawkowanie powoduje dezorientację, podwójne widzenie, oczopląs, trudności w oddychaniu, objawy jak w upojeniu alkoholowym, w najcięższych przypadkach śpiączkę i porażenie ośrodkowego układu oddechowego. Charakterystyczne dla zatrucia prymidonem jest wytrącanie się z moczu kryształów prymidonu i PEMA (amid kwasu fenyloetylomalonowego).

Leczenie

Stosuje się leczenie podtrzymujące czynności życiowe. Stosuje się płukanie żołądka i podaje się węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania prymidonu. Podaje się płyny dożylnie, wywołuje nasiloną diurezę alkaliczną. W sytuacji zagrażającej życiu należy zastosować hemodializę lub hemoperfuzję. Brak specyficznego antidotum w przypadku przedawkowania prymidonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdrgawkowe. Barbiturany i ich pochodne.

Kod ATC: N 03 AA 03

Działanie przeciwdrgawkowe wykazuje zarówno prymidon, jak i jego aktywne metabolity – fenobarbital oraz amid kwasu fenyloetylomalonowego (PEMA). Działanie tych związków może być synergistyczne. Mechanizm działania produktu leczniczego Mizodin nie jest znany, jednak przypuszcza się, że tak jak w przypadku innych leków przeciwdrgawkowych prymidon działa na transport jonów przez błonę komórkową komórek nerwowych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Prymidon wchłania się szybko, na ogół całkowicie, chociaż indywidualne różnice mogą być znaczne. Biodostępność wynosi od 90 do 100%. Maksymalne stężenie we krwi występuje po około 3 godzinach od podania doustnego.

Prymidon przenika przez barierę krew-mózg, przenika przez barierę łożyskową i do mleka kobiet karmiących piersią.

Okres półtrwania związku macierzystego wynosi od 3 do 23 godzin, zaś metabolitów odpowiednio od 75 do 126 godzin (fenobarbital) i od 10 do 25 godzin (PEMA).

Terapeutyczne stężenie prymidonu w surowicy krwi wynosi od 5 do 12 µg/ml (od 23 do 55 mmol/l); niektórzy klinicyści przyjmują za optymalne stężenie 12 µg/ml. Prymidon i PEMA wiążą się z białkami osocza w małym stopniu. Około 50% ilości fenobarbitalu jest związane z białkami osocza krwi. Około 40% prymidonu jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczne stężenie w mózgu u myszy TC_{50} wynosi 88,3 µg/g dla prymidonu, zaś dla aktywnych metabolitów odpowiednio 35,8 µg/g (fenobarbital) i 283,2 µg/g masy mózgu (PEMA).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian, żelatyna, skrobia ryżowa, skrobia ziemniaczana, karboksymetyloskrobia sodowa.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

60 tabletek (3 blistry z folii Al/PCW zawierające po 20 tabletek, pakowane w tekturowe pudełko).

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne „UNIA” Spółdzielnia Pracy
ul. Chłodna 56/60, 00-872 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2744

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA JEDO PRZEDŁUŻENIA

03.01.1986 r., 16.06.1999 r., 31.08.2004 r., 06.06.2005 r., 04.06.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO