

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Primidon Afortas 50 mg tabletter
Primidon Afortas 125 mg tabletter
Primidon Afortas 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg primidon.
En tablett innehåller 125 mg primidon.
En tablett innehåller 250 mg primidon.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

50 mg: Vit till benvit, 5,5 mm, rund, bikonvex, odragerad tablett präglad med 'I' på den ena sidan och slät på den andra sidan.

125 mg: Vit till benvit, 8,0 mm, rund, bikonvex, odragerad tablett präglad med 'TL' på den ena sidan och slät på den andra sidan.

250 mg: Vit till benvit, 9,5 mm, rund, bikonvex, odragerad tablett präglad med 'TL' på den ena sidan och med brytskåra på den andra sidan. Brytskåran är till för att dela tabletten för att underlätta nedsväljning och kan användas för att dela tabletten i två lika stora doser.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primidon Afortas är avsett för barn och vuxna för behandling av:

- generaliserade tonisk-kloniska anfall
- fokala anfall med eller utan medvetandepåverkan
- fokala motoriska anfall utan medvetandepåverkan
- fokala myoklona anfall
- fokala anfall med beteendebrott
- atoniska anfall.

Behandling av essentiell tremor.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandlingen ska påbörjas med lägsta möjliga dos som tas på kvällen. Därefter ska dosen ökas stegvis för att minska förekomsten av biverkningar.

Epilepsi

Behandlingen måste alltid planeras individuellt. Hos många patienter kan behandlingen med primidon ges som monoterapi, men hos vissa är det nödvändigt att kombinera primidon med andra antikonvulsiva läkemedel eller stödjande behandling.

Hos vissa patienter kan en högre dos rekommenderas när anfällen är mer frekventa. Till exempel:

1. Om anfällen är nattliga kan hela eller det mesta av den dagliga dosen ges på kvällen.
2. Om anfällen är associerade med en specifik händelse, såsom menstruation, är en liten ökning av den lämpliga dosen ofta gynnsam.

- Hos vuxna:

Initialdos: vanligtvis 125 mg som tas som en dos på kvällen. Därefter ökas den dagliga dosen stegvis med 125 mg var 3:e dag tills patienten får 500 mg dagligen. Därefter ökas den dagliga dosen (som ges i två uppdelade doser) var 3:e dag med 250 mg tills kontroll uppnås eller tills den maximala tolererade dosen, som kan vara upp till 1,5 g dagligen, uppnås.

Underhållsdos:

	Milligram
Vuxna	750–1500

- Pediatrisk population:

Initialdos: vanligtvis 125 mg som tas som en dos på kvällen. Därefter ökas den dagliga dosen stegvis med 125 mg var 3:e dag tills patienten får 500 mg dagligen. Därefter ökas den dagliga dosen (som ges i två uppdelade doser) var 3:e dag med 250 mg hos barn över 9 år och med 125 mg hos barn under 9 år tills kontroll uppnås eller tills den maximala tolererade dosen för barn uppnås.

Underhållsdos:

	Milligram
Barn över 9 år	750–1500
Barn 6 till 9 år	750–1000
Barn 2 till 5 år	500–750
Barn upp till 2 år	250–500

Samtidig användning av/byte från andra antikonvulsiva behandlingar

Vid otillräcklig effekt av andra antikonvulsiva behandlingar, eller om dessa läkemedel har orsakat biverkningar, kan primidon användas för att öka effekten av den befintliga/underliggande behandlingen eller för att ersätta den. Primidon ska först ges som tillägg till den tidigare behandlingen genom gradvis dosökning som beskrivs ovan. Efter att en tydlig/acceptabel terapeutisk effekt har uppnåtts och primidondosen uppnått minst hälften av den tidigare dosen, kan försök göras för att avsluta den tidigare behandlingen. Denna dosjustering ska göras gradvis under en period på 2 veckor, under vilken det kan bli nödvändigt att öka primidondosen för att bibehålla god kontroll.

Utsättning av tidigare behandling får inte ske för snabbt, annars kan status epilepticus uppstå. Om den tidigare behandlingen i huvudsak har bestått av fenobarbital ska dock både utsättning av fenobarbital och ersättning med primidon ske tidigare. Detta för att säkerställa att ett korrekt fastställande av den optimala primidondosen inte försvåras av överdriven dåsigthet.

Essentiell tremor

Inledningsvis bör en daglig dos på 50 mg ges som en dos sent på eftermiddagen. Den dagliga dosen (som ges i två uppdelade doser) ska ökas gradvis under en period på 2 till 3 veckor tills remission av symtom uppnås eller tills den högsta tolererade dosen, upp till maximalt 750 mg dagligen, uppnås.

Patienter som inte tidigare behandlats med antikonvulsiva läkemedel

Patienter med essentiell tremor, som inte tidigare har exponerats för antikonvulsiva läkemedel eller andra läkemedel kända för att orsaka ökad leverenzymaktivitet, kan få akuta symtom på intolerans för

primidon. Dessa symtom kännetecknas vanligtvis av vertigo, ostadighet och illamående. Därför är det ytterst viktigt att följa den initiala terapeutiska dosregimen.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

På grund av minskad renal eliminering av primidon hos patienter med nedsatt njurfunktion, ska dosen justeras med hänsyn till klinisk respons och övervakning av laboratorieparametrar.

Patienter med nedsatt leverfunktion

På grund av eventuellt förändrad omvandling av primidon till dess metaboliter och minskad eliminering av fenobarbital hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, ska dosen justeras med hänsyn till klinisk respons och övervakning av laboratorieparametrar.

Äldre patienter

Övervakning av äldre patienter med nedsatt njurfunktion som får primidon rekommenderas.

Administreringsätt

Oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (primidon), mot fenobarbital eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Akut intermittent porfyri.

På grund av dess inducerande egenskaper med CYP450 är det kontraindicerat att kombinera läkemedlet med följande läkemedelsklasser:

- vissa antivirala läkemedel (kobicistat, daklatasvir, dasabuvir, ledipasvir, nelfinavir, rilpivirin, ombitasvir + paritaprevir, sofosbuvir, telaprevir) (se avsnitt 4.5)
- vissa antifungala läkemedel (vorikonazol, isavukonazol) (se avsnitt 4.5)
- övriga: lurasidon, delamanid, cholsyra, johannesört (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Primidon är inte effektiv för behandling av absenser och myoklona anfall som kan ibland förvärras.

På grund av den sedativa effekten rekommenderas det att inleda behandlingen med primidon med den lägsta dosen på kvällen, och därefter justera dosen stegvis (se avsnitt 4.2).

Primidon ska ges med försiktighet och kan behöva ges med reducerad dosering till barn, äldre, försvagade patienter eller patienter med nedsatt njur-, lever- eller andningsfunktion.

Primidon kan orsaka fosterskador (se avsnitt 4.6.).

Förvärrade anfall

I sällsynta fall kan insättning av ett antiepileptiskt läkemedel leda till återkomst av anfall eller uppkomst av för patienten nya typer av anfall, oberoende av fluktuationer som observeras vid vissa epilepsier. När det gäller primidon kan dessa förvärrade anfall orsakas av: val av behandling är inte lämplig för patientens anfall eller epileptiska syndrom, en förändring av den samtidiga antiepileptiska behandlingen eller en farmakokinetisk interaktion, toxicitet eller överdosering. Andra orsaker till förvärrade anfall ska uteslutas innan en paradoxal reaktion diagnostiseras.

Avbrytande av behandlingen

Abrupt utsättande av behandlingen vid effektiva antiepileptikadoser kan inducera krampanfall och status epilepticus, särskilt vid samtidigt alkoholintag.

Primidon är ett potent CNS-depressivt läkemedel som delvis metaboliseras till fenobarbital, med en hastighet som varierar mycket beroende på patient. Tolerans, beroende och abstinensreaktion kan uppstå vid abrupt avbrytande av behandlingen efter långvarig administrering.

Förebyggande av vitaminbrister

Primidon är en enzyminducerare (CYP450) som kan öka katabolismen av D-vitamin. En dosberoende ökning av risken för osteomalaci har observerats under behandling med primidon, vilket kan predisponera för utveckling av skelettsjukdom. D-vitamin tillskott kan vara nödvändigt under långtidsbehandling med primidon (se avsnitt 4.8).

I sällsynta fall kan primidon, såsom fenytoin och fenobarbital, orsaka utveckling av megaloblastanemi som kräver utsättning av primidon. Denna sjukdom kan svara på behandling med folsyra och/eller B12-vitamin (se avsnitt 4.8).

Självmondsbeteende

Självmondstankar och -beteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmondstankar och -beteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för primidon.

Därför ska patienter övervakas för tecken på självmondstankar och -beteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på självmondstankar eller -beteende uppstår.

Svåra hudreaktioner

Livshotande kutana reaktioner, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats vid användning av primidon.

Patienter ska informeras om tecken och symtom och övervakas noga med avseende på hudreaktioner.

Risken för SJS, TEN eller DRESS är högst under de första veckorna av behandlingen.

Om symtom eller tecken på SJS, TEN eller DRESS (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller skadade slemhinnor) uppstår, ska behandlingen med primidon avbrytas.

Tidig diagnos och omedelbart utsättande av läkemedlet som misstänks orsaka symtomen ger bäst resultat för att förhindra progress av SJS, TEN och DRESS. Ett tidigt utsättande innebär bättre prognos.

Om en patient har utvecklat SJS, TEN eller DRESS vid användning av primidon (eller fenobarbital), får patienten aldrig behandlas med primidon igen (se avsnitt 4.8).

Fertila kvinnor

Primidon metaboliseras i stor utsträckning till fenobarbital. Därför ska hänsyn tas till information om fenobarbital.

Fenobarbital kan skada fostret när det administreras till gravida kvinnor.

Prenatal exponering för fenobarbital kan öka risken för medfödda missbildningar cirka 2- till 3-faldigt (se avsnitt 4.6).

Primidon ska inte användas till fertila kvinnor om inte nytan bedöms överväga riskerna efter övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ. Fertila kvinnor ska vara fullständigt informerade om den potentiella risken för fostret, om de tar primidon under graviditeten.

Graviditetstest för att utesluta graviditet ska övervägas hos fertila kvinnor innan behandling med primidon påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter den sista dosen. På grund av enzyminduktion kan fenobarbital orsaka utebliven terapeutisk effekt av orala preventivmedel som innehåller östrogen och/eller progesteron. Fertila kvinnor ska rådas att använda andra preventivmetoder (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Kvinnor som planerar att bli gravida ska rådas att tala med läkare innan de blir gravida. Detta för att kunna ge lämplig rådgivning och för att diskutera andra lämpliga behandlingsalternativ innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel.

Fertila kvinnor ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida under behandling med primidon.

Försiktighet vid användning

Primidon, som fenobarbital, är en enzyminducerare och kan därmed eventuellt minska effekten av vissa läkemedel på grund av en gradvis ökning av deras metabolism (se avsnitt 4.5).

Samtidigt intag av detta läkemedel och alkoholhaltiga drycker eller läkemedel som innehåller alkohol rekommenderas inte.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikationer vid samtidig användning

Primidon och dess huvudsakliga metabolit fenobarbital är starka inducerare av cytokrom P450, och leder därför till livshotande situationer på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och risken för otillräcklig effekt av samtidigt administrerade läkemedel.

Risk för minskade plasmakoncentrationer på grund av ökad metabolism orsakad av primidon för:	• antivirala läkemedel: daklatasvir, dasabuvir, ledipasvir, nelfinavir, rilpivirin, ombitasvir + paritaprevir. • läkemedel som påverkar nervsystemet* (förutom antiepileptika): lurasidon. • antiinfektiva läkemedel: delamanid.
Risk för otillräcklig effekt på grund av ökad metabolism orsakad av primidon för:	• antivirala läkemedel: kobicistat.
Risk för minskade plasmakoncentrationer och risk för otillräcklig effekt på grund av ökad metabolism orsakad av primidon för:	• antivirala läkemedel: sofosbuvir. • antifungala läkemedel: vorikonazol, isavukonazol.
Risk för minskade plasmakoncentrationer för:	• antivirala läkemedel: telaprevir.
Risk för minskade plasmakoncentrationer av primidon och risk för otillräcklig effekt för:	• johannesört.
Blockerande effekt av primidon för:	• cholsyra.

Samtidig användning rekommenderas inte

Risk för minskade plasmakoncentrationer på grund av ökad metabolism orsakad av primidon för:	• läkemedel som påverkar nervsystemet* (förutom antiepileptika): oxikodon. • antineoplastiska läkemedel: eribulin, ifosfamid (+ risk för ökad neurotoxicitet av ifosfamid på grund av ökad metabolism orsakad av primidon).
--	--

	• antivirala läkemedel: boceprevir (övervakning av kliniska och laboratorieparametrar, särskilt vid början av kombinerad användning), simeprevir. • kardiovaskulära läkemedel: bosentan, nimodipin, dronedaron, macitentan. • andra terapeutiska klasser: alkohol (+ ökad risk för sedativ effekt av primidon och alkohol).
Risk för otillräcklig effekt för:	• läkemedel som påverkar nervsystemet* (förutom antiepileptika): mianserin.
Risk för minskade plasmakoncentrationer och risk för otillräcklig effekt på grund av ökad metabolism orsakad av primidon för:	• läkemedel som påverkar nervsystemet* (förutom antiepileptika): kvetiapin. • antiinfektiva läkemedel: telitromycin. • antineoplastiska läkemedel: tyrosinkinashämmare. • antifungala läkemedel: itrakonazol. • antikoagulantia: apixaban, dabigatran, rivaroxaban, tikagrelor. • kardiovaskulära läkemedel: ranolazin. • andra terapeutiska klasser: ivakaftor, prazikvantel.
Risk för otillräcklig effekt på grund av ökad metabolism orsakad av primidon för:	• läkemedel som påverkar nervsystemet* (förutom antiepileptika): sertralin. • antiinfektiva läkemedel: bedakilin. • hormonella läkemedel: abirateron, ulipristal, kombinerade preventivmedel med östrogen och progestin (användning av en annan preventivmetod rekommenderas under kombinerad användning samt under följande cykler).

Övriga interaktioner:

Risk för minskade plasmakoncentrationer på grund av ökad metabolism orsakad av primidon för:	• andra antiepileptika: karbamazepin (gradvis sänkning av plasmanivåer av karbamazepin och dess aktiva metabolit, utan tydliga förändringar i antiepileptisk effekt; försiktighetsåtgärder som kräver noggrann tolkning av plasmakoncentrationer). felbamat (+ risk för otillräcklig effekt; risk för ökade plasmakoncentrationer av primidon; försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt justering av primidondosen). lamotrigin (försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). oxkarbazepin (+ risk för minskade plasmanivåer av primidon på grund av ökad metabolism orsakad av oxkarbazepin; försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt justering av dosen av oxkarbazepin/primidon). perampanel fenytoin (+ risk för ökade fenobarbitalkoncentrationer och eventuell toxicitet. Eventuell fenytointoxicitet vid avslutad behandling med primidon; försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon/fenytoin). tiagabin (försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning och dosjustering).
--	---

	valproinsyra (+ risk för ökade plasmanivåer av primidon och risk för överdosering av primidon på grund av minskad metabolism orsakad av valproinsyra; risk för hyperammonemi med ökad risk för encefalopati; försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt justering av dosen av primidon/valproinsyra). zonisamid (försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). • läkemedel som påverkar nervsystemet* (förutom antiepileptika): bensodiazepiner (ökad risk för depression av det centrala nervsystemet och ökad risk för andningsdepression som kan vara dödlig vid överdosering). opioider (inklusive fentanyl) (ökad risk för andningsdepression som kan vara dödlig vid överdosering). • antiinfektiva läkemedel: doxycyklin (försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning och dosjustering under kombinerad användning). metronidazol (försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). • antineoplastiska läkemedel: irinotekan (+ risk för otillräcklig effekt). prokarbazin (+ risk för ökade överkänslighetsreaktioner: hypereosinofili, hudutslag). • antivirala läkemedel: dolutegravir (försiktighetsåtgärder som kräver övervakning samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). maravirok (försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). • kardiovaskulära läkemedel: kalciumkanalblockerare (försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). betablockerare (metoprolol, propranolol) (+ risk för otillräcklig effekt). klass IA antiarytmika (+ risk för otillräcklig effekt; försiktighetsåtgärder som kräver övervakning (klinisk, EKG, laboratorieparametrar) samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). propafenon (försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning (EKG) samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). • hormonella läkemedel: androgener (+ risk för otillräcklig effekt; försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar under kombinerad användning och 1-2 veckor efter avslutad behandling med primidon).
--	--

	glukokortikosteroider och mineralkortikosteroider (+ risk för otillräcklig effekt; försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). • andra terapeutiska klasser: folater (försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med folater). immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus) (+ risk för otillräcklig effekt; försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av laboratorieparametrar samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). järnkelatorer (deferasirox) (försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av järnnivåer i blodet samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). teofyllin och montelukast (+ risk för otillräcklig effekt; försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon).
Risk för ökade plasmakoncentrationer av primidon på grund av minskad metabolism orsakad av:	• andra antiepileptika: stiripentol (försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar samt justering av primidondosen).
Risk för otillräcklig effekt och abstinenssyndrom på grund av ökad metabolism orsakad av primidon för:	• läkemedel som påverkar nervsystemet* (förutom antiepileptika): metadon (försiktighetsåtgärder som kräver övervakning samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon).
Risk för otillräcklig effekt på grund av ökad metabolism orsakad av primidon för:	• antiinfektiva läkemedel: kinin (+ risk för ökade fenobarbitalkoncentrationer och eventuell toxicitet; försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). • antineoplastiska läkemedel: kabazitaxel, docetaxel. • antivirala läkemedel: proteashämmare tillsammans med ritonavir (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, sakvinavir, tipranavir) (risk för minskade primidonkoncentrationer på grund av CYP3A4:s signifikanta hämmande egenskaper på kombinationen proteashämmare-ritonavir; försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av kliniska och laboratorieparametrar, särskilt vid början av behandling). • antifungala läkemedel: albendazol, posakonazol (försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). • antikoagulantia: antivitamin K-läkemedel (acenokumarol, fluindion, fenindion, warfarin): övervakning av INR samt dosjustering krävs under kombinerad användning och 8 dagar efter avslutad behandling med primidon. • kardiovaskulära läkemedel: ivabradin (försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning samt

	dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon). hormonella läkemedel: sköldkörtelhormoner (försiktighetsåtgärder som kräver övervakning av laboratorieparametrar (T3- och T4-plasmanivåer) samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon); icke-preventiv kombination av östrogen och progestin (försiktighetsåtgärder som kräver klinisk övervakning samt dosjustering under kombinerad användning och efter avslutad behandling med primidon).
--	--

* Läkemedel som påverkar nervsystemet medför även en ökad risk för additiv CNS-depression.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till antiepileptika i allmänhet

Medicinsk specialistrådgivning avseende den eventuella risken för ett foster, vilken kan orsakas av både anfall och antiepileptisk behandling, bör ges till alla fertila kvinnor som får antiepileptisk behandling, och särskilt till kvinnor som planerar att bli gravida eller kvinnor som är gravida.

Abrupt utsättande av behandling med antiepileptiska läkemedel ska undvikas eftersom detta kan leda till anfall som kan ha allvarliga konsekvenser för kvinnan och det ofödda barnet.

Om möjligt är monoterapi alltid att föredra vid behandling av epilepsi under graviditet eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara associerad med en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som kombineras.

Risker relaterade till primidon och dess huvudsakliga metabolit fenobarbital

Primidon metaboliseras i stor utsträckning till fenobarbital. Fenobarbital passerar placentan. Djurstudier (litteratordata) har visat reproduktionstoxicitet hos gnagare (se avsnitt 5.3).

Data från metaanalyser och observationsstudier visar en cirka 2 till 3 gånger högre risk för allvarliga missbildningar jämfört med risken för allvarliga missbildningar vid baseline hos den allmänna populationen (som är 2-3 %). Risken är dosberoende men ingen dos har visats vara utan risk. Monoterapi med fenobarbital är associerad med en högre risk för allvarliga medfödda missbildningar, inklusive läpp- och gomspalt samt kardiovaskulära missbildningar. Även andra missbildningar som involverar olika kroppssystem, inklusive fall av hypospadi, dysmorfiska drag i ansikte, effekter på neuralrör, kraniofaciala missbildningar (mikrocefali) och avvikelser i fingrar, har rapporterats.

Data från en registerstudie tyder på en ökad risk för att barn föds små för gestationsålder eller har mindre kroppslängd jämfört med monoterapi med lamotrigin.

Neurologiska utvecklingsstörningar har rapporterats hos barn som exponerats för fenobarbital under graviditeten. Studier avseende riskerna för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn som exponerats för fenobarbital under graviditeten är motstridiga och en risk kan inte uteslutas. Negativa effekter på neurologisk utveckling har även rapporterats i prekliniska studier (se avsnitt 5.3).

Primidon ska inte användas under graviditet om inte nyttan bedöms överväga riskerna efter övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.

Om man efter att ha omprövat behandlingen med primidon inte har något annat lämpligt behandlingsalternativ, ska lägsta effektiva dos primidon användas. Kvinnan ska vara fullständigt informerad om och förstå riskerna med att använda primidon under graviditet.

Utsättningssymtom kan förekomma hos nyfödda om läkemedlet används under graviditetens tredje trimester. Dessa symtom inkluderar sederig, muskelhypotoni och sugproblem.

Patienter som tar primidon ska få adekvat tillägg av folsyra innan befruktning sker och under graviditeten.

Fertila kvinnor/födelsekontroll

Primidon metaboliseras i stor utsträckning till fenobarbital. Fenobarbital ska inte användas till fertila kvinnor om inte nytan bedöms överväga riskerna efter noggrant övervägande av andra lämpliga behandlingsalternativ.

Graviditetstest för att utesluta graviditet ska övervägas hos fertila kvinnor innan behandling med primidon påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med fenobarbital och i 2 månader efter den sista dosen. På grund av enzyminduktion kan fenobarbital orsaka utebliven terapeutisk effekt av orala preventivmedel som innehåller östrogen och/eller progesteron. Fertila kvinnor ska rådas att använda andra preventivmetoder under behandling med fenobarbital, t.ex. två kompletterande preventivmedel inklusive en barriärmetod, orala preventivmedel med höga halter östrogen eller icke-hormonella intrauterina inlägg (se avsnitt 4.5).

Fertila kvinnor ska informeras om och förstå risken för potentiella fosterskador som har associerats med användning av fenobarbital under graviditet, samt vikten av att planera graviditet.

Kvinnor som planerar att bli gravida ska rådas att tala med läkare innan de blir gravida. Detta för att kunna ge medicinsk specialistrådgivning och för att diskutera andra lämpliga behandlingsalternativ innan befruktning sker och innan kvinnan slutar med preventivmedel.

Antiepileptisk behandling ska omprövas regelbundet, och särskilt när en kvinna planerar att bli gravid.

Fertila kvinnor ska rådas att omedelbart kontakta läkare om de blir gravida eller tror att de kan vara gravida under behandling med primidon.

Nyfödda

Utsättningssymtom kan förekomma hos nyfödda, vars mödrar har fått primidon under sen graviditet.

Antikonvulsiv behandling under graviditet har emellanåt associerats med koagulationsrubbningar hos nyfödda. På grund av detta ska K1-vitamin ges till gravida patienter under graviditetens sista månad och fram till förlossningen. Om inte sådan förbehandling ges, kan 10 mg K1-vitamin ges till modern under förlossningen och 1 mg ska omedelbart ges till det nyfödda barnet med risk för koagulationsrubbningar.

Amning

Amning rekommenderas inte på grund av risken för sedering, som kan orsaka svårigheter att amma och leda till dålig viktökning under den tidiga neonatala perioden.

Fertilitet

Inga data från människa finns tillgängliga avseende effekten av primidon på fertilitet. Hos djur har effekter på fertilitet observerats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av risken för somnolens, synstörning och försämrad reaktionstid har primidon påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid behandlingens början är dåsighet, yrsel och ataxi. Dessa kan försvinna vid fortsatt behandling och/eller minskad dosering.

Ibland kan en idiosynkratisk reaktion förekomma som orsakar synstörning, illamående, huvudvärk, yrsel, kräkningar, nystagmus och ataxi. Dessa symtom är vanligtvis övergående, även när de är uttalade. Behandlingen måste utsättas vid akut och svår form.

Andra biverkningar, som observerats efter marknadsföring, kan inkludera:

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Organklass	Biverkning
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Centrala och perifera nervsystemet	Ataxi, nystagmus
	Magtarmkanalen	Illamående
	Psykiatriska tillstånd	Apati
Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel
	Magtarmkanalen	Kräkningar
	Hud och subkutan vävnad	Allergiska reaktioner som särskilt påverkar huden, inklusive: makulopapulöst hudutslag, mässlingsliknande hudutslag eller skarlatiniformt hudutslag
Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Blodet och lymfsystemet	Megaloblastanemi*, leukopeni, trombocytopeni, lymfkörtelförstoring
	Psykiatriska tillstånd	Psykotiska reaktioner, libidostörning
	Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens
	Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, osteomalaci** Som med fenobarbital, Dupuytren's kontraktur
	Hud och subkutan vävnad	Exfoliativ dermatit, systemisk lupus erythematosus
	Undersökningar och provtagningar	Förhöjda leverenzymmer, inklusive gammaglutamyltransferas (gamma-GT) och alkaliskt fosfatas i blod
Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Hud och subkutan vävnad	Svåra kutana biverkningar: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Metabolism och nutrition	Minskad aptit
	Psykiatriska tillstånd	Själv mordstankar***, förvirringstillstånd, hallucination
	Centrala och perifera nervsystemet	Balansrubbningar
	Hud och subkutan vävnad	Överkänslighetssyndrom: läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4), pruritus
	Undersökningar och provtagningar	Minskad bentäthet
	Muskuloskeletala systemet och bindväv	Osteopeni, benskörhet och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling****

	Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning
	Ögon	Nedsatt syn

* I sällsynta fall kan primidon, såsom fenytoin och fenobarbital, orsaka megaloblastanemi som kräver utsättning av primidon. Detta tillstånd kan svara på behandling med folsyra och/eller B12-vitamin.

** D-vitamintillskott kan vara nödvändigt under långtidsbehandling med primidon eftersom katabolismen av D-vitamin kan öka.

*** Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

**** Mekanismen bakom påverkan på benmetabolism har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Primidon metaboliseras i stor utsträckning till fenobarbital. Överdoser leder till varierande grader av CNS-depression som kan, beroende på den intagna dosen, omfatta ataxi, förlorat medvetande, andningsdepression och koma.

Kristalluri kan förekomma vid överdosering och kan användas som hjälp vid diagnostisering av misstänkt överdosering med primidon.

Beroende på svårighetsgraden av förgiftning ska behandlingen omfatta tömning av maginnehållet, tillförsel av aktivt kol, tillförsel av intravenösa vätskor, påtvingad alkalisk diures (eftersträvat pH i urin 8,0) samt allmänna stödjande åtgärder. Hemoperfusion (om patienten är hypotensiv) eller hemodialys är effektiva vid mer livshotande omständigheter.

Det finns ingen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika (barbitursyraderivat), ATC-kod: N03AA03

Verkningsmekanism

Primidon är ett antikonvulsivt läkemedel som i stor utsträckning metaboliseras till två huvudsakliga metaboliter, fenobarbital och fenyletylmalonamid. Det relativa bidraget av dessa tre delar till den kliniska antikonvulsiva effekten har inte med säkerhet fastställts.

Dessutom har det visats att primidon minskar tremor, eventuellt med bidrag av dessa metaboliter.

Även om den exakta verkningsmekanismen för primidon är okänd, i likhet med andra antikonvulsiva läkemedel, är dessa föreningar kända för att direkt modulera det neuronala membranets excitabilitet genom:

- förlängning och förstärkning av effekten av gamma-aminosmörtsyra (GABA), den viktigaste inhibitoriska neurotransmittorn i det centrala nervsystemet: barbiturater agerar som positiva allosteriska modulatorer och som GABA_A-receptoragonister vid högre doser
- hämning av effekten av glutamat, den viktigaste excitatoriska neurotransmittorn i det centrala nervsystemet: barbiturater blockerar AMPA-receptorer och kainsyrareceptorer, subtyper av glutamatreceptorer.

Primidon, såsom andra antikonvulsiva läkemedel, kan inducera leverenzym.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Primidon absorberas snabbt från mag-tarmkanalen. Maximala plasmanivåer uppnås cirka 3 timmar efter intag.

Distribution

Primidon distribueras väl i alla organ och vävnader: det passerar blod-hjärnbarriären och placentabarriären samt utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 4.6). Primidon binds endast delvis till plasmaproteiner (cirka 35 %), medan cirka hälften av fenobarbital är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Primidon metaboliseras delvis i levern till fenobarbital och fenyletylmalonamid, dess huvudsakliga metaboliter, som båda har antikonvulsiv aktivitet och komplexa farmakokinetiska egenskaper.

Eliminering

Primidon har en elimineringshalveringstid på cirka 10 timmar, vilket är betydligt kortare än den för de huvudsakliga metaboliterna: fenyletylmalonamid (10 till 25 timmar) och fenobarbital (50 till 160 timmar). Eliminering sker i huvudsak via urin, med 40 % som oförändrat läkemedel och 28 % som fenyletylmalonamid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Centrilobulär hepatocythypertrofi har observerats hos möss och råttor och kronisk nefropati hos råttor efter administrering av kliniskt relevanta doser av primidon i 14 veckor. Hepatocellulär hypertrofi har även observerats hos hundar som fått kliniskt relevanta doser av primidon i 6 månader.

Gentoxicitet

Primidon har visats vara mutagen i en stam av *Salmonella typhimurium* (TA1535). Gentoxicitet har inte observerats i andra *in vitro*- och *in vivo*-tester. Risken för gentoxicitet hos människa är därmed okänd.

Karcinogenicitet

Vid 2-års standardstudier avseende karcinogenicitet har en ökad incidens av hepatocellulära neoplasmer hos han- och honmöss, sköldkörteladenom hos hanmöss och hanråttor samt kombinerade incidenser av adenom eller karcinom i njurtubuli hos hanråttor observerats vid doser som anses vara kliniskt relevanta. Risken för karcinogenicitet hos människa är okänd.

Reproduktionstoxicitet

Data från djurstudier har visat att primidon är teratogen och orsakar försämrade postnatal utveckling vid doser som anses vara kliniskt relevanta. Teratogena effekter hos möss inkluderade gomdefekter, förstörade hjärnventrikler, klumpfot, öppna ögon och subaraknoidalblödning. Primidon har även visats vara embryoletalt hos möss och råttor vid kliniskt relevanta doser. Effekter på postnatal utveckling inkluderar nedsatt minne och inlärning hos hanråttor från kullar till doserade honråttor. Effekter på fertilitet hos djur har observerats vid doser som anses vara kliniskt relevanta. Primidon har visats orsaka minskad vikt av sädesblåsor och förlängd östruscykel hos möss. I en 5-dagars studie på hanmöss orsakade primidon en dosberoende ökning av abnormaliteter i spermiehuvud.

Publicerade studier har rapporterat teratogena effekter (morfologiska defekter) hos gnagare som exponerats för fenobarbital (den huvudsakliga metaboliten av primidon). Gemspalt har rapporterats konsekvent i alla prekliniska studier, men även andra missbildningar (t.ex. navelbråck, spina bifida, exencefali, exomfalus och sammanväxta revben) har rapporterats i enstaka studier eller hos enstaka arter.

Även om data från publicerade studier är inkonsekventa, har fenobarbital även associerats med negativa effekter på den neurologiska utvecklingen, inklusive förändringar i rörelseförmåga, kognition och inlärningsmönster, när det gavs till råttor/möss under dräktighet eller tidigt under den postnatale perioden.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karmelloskalcium
Povidon
Magnesiumstearat
Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med barnskyddande förslutning innehållande 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 67175
125 mg: 67176
250 mg: 67177

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2026-05-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-05