

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

Tabletka

Tabletka okrągła, biała, obustronnie wypukła, z kreską dzielącą po jednej stronie i z napisem Mizodin po drugiej stronie.

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 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 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.

Ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania prymidonu notowano zagrażające życiu reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis,) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS). Należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz starannie kontrolować, czy nie występują reakcje skórne. Największe ryzyko zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka lub zespołu DRESS występuje w pierwszych tygodniach leczenia. Jeśli występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka lub zespołu DRESS (np. postępująca wysypka skórna, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), należy przerwać leczenie prymidonom.

Najlepsze wyniki w leczeniu zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka i zespołu DRESS zapewnia wczesne rozpoznanie i natychmiastowe odstawienie każdego podejrzanego leku. Wczesne odstawienie leku wiąże się z lepszym rokowaniem. Jeśli podczas stosowania prymidonu (lub fenobarbitalu) wystąpiły u pacjenta objawy zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka lub zespołu DRESS, nie należy nigdy ponownie rozpoczynać leczenia prymidonom u pacjenta (patrz punkt 4.8).

Kobiety w wieku rozrodczym

Prymidon podawany kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu.

Ekspozycja na prymidon w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych około 2-3 razy (patrz punkt 4.6).

Prymidon nie powinien być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem, po rozważeniu innych odpowiednich opcji leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym, kiedy przyjmują prymidon w okresie ciąży, powinny być w pełni poinformowane o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Przed rozpoczęciem leczenia prymidonom u kobiet w wieku rozrodczym, należy rozważyć wykonanie testu ciążowego w celu wykluczenia ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego.

Z powodu indukcji enzymów prymidon może osłabiać działanie terapeutyczne doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i (lub) progesteron.

Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie innych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Kobiety, które planują ciążę należy poinformować, aby skonsultowały się z lekarzem z wyprzedzeniem, aby można było udzielić im odpowiedniego poradnictwa i omówić inne opcje leczenia przed poczęciem i przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji.

Kobiety w wieku rozrodczym należy również poinformować, aby natychmiast skontaktowały się z lekarzem, jeśli zajdą w ciążę lub podejrzewają, że mogą zajść w ciążę podczas leczenia prymidonem.

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 odstawienia po nagłym przerwaniu stosowania produktu leczniczego.

W trakcie stosowania prymidonu należy zachować ostrożność wykonując czynności wymagające czujności, ponieważ może wystąpić senna. Po szybkiej zmianie 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 produkt zamienny.

Podczas leczenia prymidonem 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.

Produkt leczniczy zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 kortykosteroidów, leków przeciwzakrzepowych, 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 monoaminooksydazy, w tym furazolidon, prokarbazyna i selegilina, mogą przedłużać działanie prymidonu, hamując przemianę jego aktywnych metabolitów.
- Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą obniżyć 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 osłabia, a pochodne kwasu walproinowego nasilają 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 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 może się zmniejszyć w wyniku indukcji glukuronylotransferazy, enzymu sprzęgającego bilirubinę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja

Prymidon nie powinien być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że po dokładnym rozważeniu alternatywnych opcji leczenia, zostanie wykazana potencjalna korzyść przewyższająca ryzyko.

Przed rozpoczęciem leczenia prymidonem u kobiet w wieku rozrodczym, należy rozważyć wykonanie testu ciążowego w celu wykluczenia ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia prymidonem i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego. Z powodu indukcji enzymów prymidon może osłabiać działanie terapeutyczne doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i (lub) progesteron. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie innych metod antykoncepcji podczas leczenia prymidonem, np. stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, w tym bariery mechanicznej, doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających większe dawki estrogenu lub niehormonalnej wkładki domaciczej (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku potencjalnego uszkodzenia płodu związanego ze stosowaniem prymidonu w okresie ciąży oraz poinformować, jak ważne jest planowanie ciąży.

Kobietom, które planują zajść w ciążę należy zalecić wcześniejsze skonsultowanie się z lekarzem w celu uzyskania specjalistycznej porady lekarskiej i omówienia odpowiednich, innych opcji leczenia przed poczęciem i przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji.

Leczenie przeciwpadaczkowe należy regularnie weryfikować, zwłaszcza gdy kobieta planuje zajść w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane, aby natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli zajdą w ciążę lub podejrzewają, że mogą zajść w ciążę podczas leczenia prymidonem.

Ciąża

Ogólne ryzyko związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym stosującym leki przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza kobietom planującym ciążę i kobietom w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady lekarskiej

dotyczącej potencjalnego ryzyka dla płodu związanego z napadami i leczeniem przeciwpadaczkowym.

Należy unikać nagłego przerwania leczenia lekami przeciwpadaczkowymi (LPP), ponieważ może to prowadzić do napadów drgawkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i jej nienarodzonego dziecka.

Monoterapia w leczeniu padaczki u kobiet w ciąży jest wskazana, gdy tylko jest to możliwe, ponieważ leczenie wieloma lekami przeciwpadaczkowymi może wiązać się z wyższym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia, w zależności od stosowanych leków przeciwpadaczkowych.

Ryzyko związane z prymidonem

Prymidon przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach (dane literaturowe) wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję u gryzoni (patrz punkt 5.3).

Dane z metaanalizy i badań obserwacyjnych wykazały, że ryzyko ciężkich wad rozwojowych jest około 2 do 3 razy większe niż wyjściowe ryzyko dużych wad rozwojowych w populacji ogólnej (wynoszące 2-3%). Ryzyko jest zależne od dawki; jednakże żadna dawka nie była pozbawiona ryzyka. Monoterapia prymidonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich wrodzonych wad rozwojowych, w tym rozszczepu wargi i podniebienia oraz wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego. Zgłaszano również inne wady rozwojowe obejmujące różne części ciała, w tym przypadki spodziectwa, dysmorfii twarzy, efektów cewy nerwowej, dysmorfii twarzoczaszki (małogłowie) i nieprawidłowości palców.

Dane z badania wskazują na wzrost ryzyka urodzenia małych noworodków w stosunku do wieku ciążowego lub noworodków o zmniejszonej długości ciała w porównaniu z monoterapią lamotryginą.

Zgłaszano zaburzenia neurorozwojowe u dzieci narażonych na prymidon w okresie ciąży. Badania dotyczące ryzyka zaburzeń neurorozwojowych u dzieci narażonych na prymidon w okresie ciąży są sprzeczne i nie można wykluczyć takiego ryzyka.

W badaniach przedklinicznych również odnotowano niekorzystny wpływ na rozwój układu nerwowego (patrz punkt 5.3).

Prymidon nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem po rozważeniu innych odpowiednich opcji leczenia.

Jeżeli po ponownej ocenie leczenia prymidonem żadna inna opcja leczenia nie jest odpowiednia, należy zastosować najniższą, skuteczną dawkę prymidonu.

Kobieta powinna być w pełni poinformowana i zrozumieć ryzyko związane ze stosowaniem prymidonu w okresie ciąży.

W przypadku stosowania prymidonu w trzecim trymestrze ciąży, u noworodków mogą wystąpić objawy odstawienia, w tym sedacja, hipotonia i zaburzenia ssania.

Pacjentki przyjmujące prymidon powinny suplementować kwas foliowy przed poczęciem i w okresie ciąży.

Podczas długotrwałej terapii z zastosowaniem prymidonu następuje zmniejszenie stężenia kwasu foliowego w surowicy. W okresie 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 maszyn, 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.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA i zestawiono w poniższej tabeli:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane			
	Częstość występowania			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość megaloblastyczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne objawiające się występowaniem na skórze zmian grudkowo-plamkowych (podobnych do wysypki występującej w odrze lub płonicy)	toczeń rumieniowaty	
Zaburzenia psychiczne		reakcje paradoksalne np. pobudzenie paradoksalne, szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku	zmiany osobowości z reakcjami psychotycznymi	
Zaburzenia układu nerwowego	senność, apatia, ataksja	bóle głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia, oczopląs			
Zaburzenia	nudności	wymioty		

żołądka i jelit				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			ciężkie reakcje skórne jak: złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej			bóle stawów, demineralizacja kości, przykurcz Dupuytrena	
Badania diagnostyczne			zaburzenia morfologii krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w tym gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy zasadowej	

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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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 swoistego 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 feniloetylomalonowego (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 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. 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).

W opublikowanych badaniach opisano działanie teratogenne (wady morfologiczne) u gryzoni narażonych na działanie fenobarbitalu. Rozszczep podniebienia jest konsekwentnie zgłaszany we wszystkich badaniach przedklinicznych, ale zgłaszane są również inne wady rozwojowe (np. przepuklina pępkowa, rozszczep kręgosłupa, egzencefalia, rzadkie wady ściany brzucha dziecka (ang. *exomphalos*) i zrośnięcie żeber) w pojedynczych badaniach lub na gatunkach.

Ponadto, chociaż dane z opublikowanych badań są niespójne, fenobarbital podawany szczurom/myszom podczas ciąży lub we wczesnym okresie poporodowym wiązał się z niekorzystnymi skutkami rozwoju neurologicznego, w tym zmianami w czynności lokomotorycznej, zdolnościach poznawczych i wzorcach uczenia się.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2744

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.01.1986 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.05.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO