

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Liskantin 250 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 250 mg primidooni.

INN. Primidonum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

### 3. RAVIMVORM

Tabletid.

Valged ümmargused kergelt kumerad lāngus servadega tabletid. Ühel küljel on pressitud kiri „L“, teine külj on jagatud veeranditeks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Epilepsia.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi alustatakse väikeste annustega, mida suurendatakse järk-jārgult kuni optimaalse toimiva annuseni. Soovitav algannus on 60...125 mg ööpäevas, annust suurendatakse aeglaselt 125 mg kaupa.

Keskmine säilitusannus lastele on 20 mg/kg ööpäevas, täiskasvanutele 15 mg/kg ööpäevas jagatuna 2...3 annuseks. Ööpäevane annus alla kaheaastastele lastele on seega 125...250 mg, kahe- kuni viieaastastele lastele 250...500 mg, kuue- kuni üheksa-aastastele lastele 500...750 mg ja üle üheksa-aastastele ning täiskasvanutele 750...1500 mg.

Kui ei ole määratud teisiti, on soovitatav varem Liskantin`iga ravimata patsientidel kasutada järgmist annustamisskeemi (vt tabel).

Sõltuvalt krambihoogude sagedusest ja kõrvaltoimete ilmnemisest võib skeemi muuta, kasutades suuremat algannust või lühendades või pikendades esialgset ravifaasi.

Ööpäevane Liskantin`i annus tablettides (üks tablett sisaldab 250 mg primidooni)

Aeg	2...5-aastased lapsed		6...9-aastased lapsed		Lapsed üle 9 aasta ja täiskasvanud	
	Hommik	Õhtu	Hommik	Õhtu	Hommik	Õhtu
1...3. ravipäev	-	¼	¼	¼	¼	¼
4...7. ravipäev	-	½	¼	½	½	½
2. ravinādal	½	½	½	1	1	1
3. ravinādal	½	1	1	1	1½	1½
Alates 4. nādalast	1	1	1	2	1½	1½
Keskmine säilitusannus	1...2 tabletti ööpäevas (250...500 mg)		2...3 tabletti ööpäevas (500...750 mg)		3...6 tabletti ööpäevas (750...1500 mg)	

Üleminek teistelt krambivastastelt ainetelt ravile primidooniga peab olema järk-järguline. Ravi primidooniga ei tohi järsult lõpetada.

Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb jälgida primidooni seerumkontsentratsiooni ja annust kohandada vastavalt kreatiniini sisalduse suurenemisele seerumis, kasutades järgnevat skeemi:

Kreatiniin mg/dl	Annus (mg)
< 1,2	> 3 × 250
1,2...2,4	3 × 250
2,5...7,9	3 × 250
> 8,0	1 × 250

Primidoonravi alustades ja säilitusravi ajal tuleb jälgida ravimi ja tema metaboliitide seerumkontsentratsiooni: primidooni terapeutiline seerumkontsentratsioon on vahemikus 3...12 mg/l, fenobarbitaalil 10...30 mg/l, PEMA terapeutiline kontsentratsioon ei ole teada.

Ravi alguses ja pikaajalise ravi tingimustes tuleb regulaarselt kontrollida verenäitajaid ja maksaensüümide väärtusi.

Mõnedele patsientidele võib osutada vajalikuks suurema annuse manustamine ajal, mil krambid esinevad sagedamini. Näiteks, kui krambihood esinevad peamiselt öösiti, tuleb kogu ööpäevane annus või enamik sellest võtta õhtul. Kui krambihoogude esinemine on seotud teatud sündmustega, näiteks menstruatsiooniga, võib olla vajalik kasutada sellel ajaperioodil suuremat annust.

Kui ravi mõne teise krambivastase ravimiga üksi on ebapiisav või asendatakse teine ravim Liskantini'iga (näiteks häirivate kõrvaltoimete tõttu), antakse patsientidele esimesel kolmel päeval 125...250 mg primidooni õhtuti lisaks varasemale ravile. Annust võib sama palju suurendada iga kolme päeva tagant, kuni jõutakse umbes pooleni arvatavast koguannusest. Seejärel võib kahe nädala jooksul jätta järk-järgult ära varasema ravimi ja suurendada samaaegselt Liskantini' annust. Kui varasem ravi katkestatakse liiga järsult, võivad vallanduda järjestikused epileptilised krambihood (*status epilepticus*). Kui eelnevalt kasutatud ravim oli barbituraat, peab selle ärajätmine ja Liskantini'iga asendamine toimuma kiiremini, sest primidooni metaboliidiks on barbituraat ja patsiendi ülemäärane uimasus võib takistada optimaalse Liskantini annuse täpset kindlaksmääramist.

Halva üldseisundiga patsientidel, maksa- või hingamisfunktsiooni häirega patsientidel ja eakatel patsientidel võib olla vajalik annust vähendada.

### Manustamisviis

Liskantini' tabletid tuleb alla neelata tervelt vähese vedelikuga kas söögiaegadel või pärast sööki.

Epilepsiavastane ravi on pikaajaline. Liskantini' annuse suurus, ravi kestus ja kasutamise lõpetamine sõltuvad haigusest ning selle üle otsustab igaal individuaalsel juhul neuroloog (lasteneuroloog).

Üldjuhul enne 2...3 krambivaba aastat ei vähendata annust ega lõpetata ravimi kasutamist.

Ravi lõpetamine peab toimuma 1...2 aasta jooksul järk-järgult annust vähendades, lastel võib kehakaalul põhineva annuse jätta suurendamata, jälgides, et EEG leid ei halvene.

### 4.3 Vastunäidustused

Primidooni kasutamine ei ole lubatud järgmistel juhtudel:

- äge mürgistus kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega (uinitid, valuvaigistid, teised psühhofarmakonid, alkohol),
- äge hepaatiline porfüüria,
- raske maksa- või neerupuudulikkus,

- raske müokardi kahjustus.
- ülitundlikkus primidooni, barbituraatide või ravimi ükskõik millise aine (vt lõik 6.1) suhtes,

#### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Sarnaselt teiste epilepsiavastaste ravimitega on soovitatav regulaarne vererakkude hulga ja teiste laboratoorsete näitajate jälgimine, eriti oluline on see normist kõrvalekallete ilmnemisel (vt lõik 4.2).

Halva üldseisundiga patsientidel ja maksa- või hingamisfunktsiooni häirega patsientidel tuleb ravimi kasutamisel rakendada äärmist ettevaatust.

Neerufunktsiooni häirete korral tuleb annust kohandada vastavalt glomerulaarfiltratsiooni kiirusele või seerumi kreatiniinisaldusele (vt lõik 4.2), jälgides primidooni plasmakontsentratsiooni.

Suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist on esinenud erinevatel näidustustel antiepileptikume saavatel patsientidel. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikume kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism primidooni saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Seega peaks patsiente suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise osas jälgima ja vajadusel rakendama vastavat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Erilist tähelepanu tuleb pöörata järgmistele koostoimetele primidooni ja teiste ainete vahel. Primidoon ja tema metaboliit fenobarbitaal indutseerivad olulisel määral maksaensüüme, kiirendades nii endogeenset päritolu kui ka eksogeenselt kasutatavate ainete metabolismi. Tuntud on ka primidooni inhibeeriv toime mitmete ravimite metabolismile, samuti võivad teatud ravimid mõjutada primidooni metabolismi.

Olulisemad koostoimed on järgmised:

##### *Krambivastased ained*

Fenütoiini, karbamasepiini või fenobarbitaali kasutamine koos primidooniga tingib nende kiirema lammutumise ja väiksema seerumkontsentratsiooni. Üksikjuhtudel on kirjeldatud nende ainete metabolismi pärssumist primidooni toimele. Primidooni metabolismi kiirendamise kaudu võivad need ained suurendada fenobarbitaali kontsentratsiooni seerumis.

Primidooniga samaaegne valproehappe kasutamine võib põhjustada väljendunud väsimuse või isegi kooma, tingituna fenobarbitaali suurest seerumkontsentratsioonist. Sellisel juhul on vajalik Liskantin`i annuse vähendamine. Pikaajalisel kooskasutamisel võib valproehappe metabolism kiirenedada ja tema kontsentratsioon seerumis väheneda. Kirjeldatud on ka valproehappe metabolismi inhibeerimist primidooni toimele.

Primidoon indutseerib klonasepaami ja diasepaami metabolismi - nende ravimite ja primidooni pikaajalisel kooskasutamisel tuleb arvestada klonasepaami või diasepaami seerumkontsentratsiooni vähenemisega. Üksikjuhtudel on kirjeldatud ka nende ravimite metabolismi inhibeerimist primidooni toimele.

##### *Psühhofarmakonid, uinutid, alkohol*

Psühhofarmakonide, uinutite ja alkoholi kesknärvisüsteemi pärssiv toime võib Liskantin`i kasutamisel tugevneda. Mõnede psühhofarmakonide toime võib kiirenenud metabolismi tõttu aga väheneda.

#### Antikoagulandid, digitoksiin

Antikoagulantide ja südameglükosiidide toime võib primidooni kasutamisel väheneda. Seega tuleb primidooni annust hoolikalt kohandada (tavaliselt vähendada) ja vajadusel muuta ka teise ravimi annust.

#### Griseofulviin, doksütsükliin, klooramfenikool, tsütostaatikumid

Nende ravimite toime võib kiirenenud metabolismi tõttu väheneda.

#### Steroidhormoonid, hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Steroidhormoonide metabolism võib kiirenedada ja ovulatsiooni pärssivate hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite usaldusväärsus võib väheneda. Eriti juhul, kui tekib menstruaatsioonidevaheline veritsus, tuleb kasutada rasestumise vältimiseks lisameetmeid. Ühtlasi peaks võimalusel kasutama suurema hormoonisisaldusega rasestumisvastaseid vahendeid.

### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Primidooni võib raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult pärast hoolikat võimaliku kasu ja riski hindamist.

Arst peab nõustama naisi, kes soovivad saada lapsi, kellel ei saa rasedust ära hoida ja naisi, kes on juba rasedaks jäänud.

Võrreldes tervete naiste lastega on epilepsiat põdevate emade lastel suurem risk kaasasündinud väärarendite tekkeks, võimalik, et teatud mõju avaldavad ka epilepsiavastased ravimid. Seetõttu tuleb väärarendite riski võrrelda võimalike riskidega, mida nii emale kui ka lapsele võib kaasa tuua ravist loobumine. Kõigile epilepsiat põdevatele naistele tuleks enne rasestumist võimaldada geneetiline konsultatsioon. Rasedatel epilepsiat põdevatel naistel ei tohiks loobuda haigushoogude optimaalseks kontrollimiseks vajalikust ravist primidooniga.

Raseduse 20. ja 40. päeva vahel tuleb valida väikseim toimiv ravimiannus. Sel ajal tuleb võimalusel vältida ka kombinatsioonravi teiste krambivastaste ainetega. Raseduse viimasel kuul tuleb suu kaudu profülaktiliselt manustada K-vitamiini, et hoida ära K-vitamiini puudusest tingitud verehüübimishäireid. Samuti soovitatakse K-vitamiini manustada vahetult pärast sündi lapsele.

Primidoon eritub rinnapiima ja võib imiku organismi suurema tundlikkuse tõttu põhjustada imikul unisust ja pikaajalisel kasutamisel ka sõltuvust. Imikut tuleb eriti hoolikalt jälgida äkilise rinnapiimast võõrutamise korral, sest see võib imikul esile kutsuda ärajäämanähte.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Primidoonravi alguses, suurte annuste kasutamisel või ravi kombineerimisel teiste kesknärvisüsteemi toimivate ravimitega võib reaktsioonikiirus oluliselt muutuda, halvendades patsiendi võimet autot või teisi seadmeid ja masinaid juhtida. Primidooni toime reaktsioonikiirusele tugevneb samaaegsel alkoholi kasutamisel.

Seetõttu peaks vähemalt esimestel ravipäevadel olema keelatud autojuhtimine, masinatega töötamine või teised potentsiaalselt ohtlikud tegevused. Igal üksikjuhul teeb otsuse raviarst, sõltuvalt individuaalsest reaktsioonist ja tarvitavast annusest.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Primidooni kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt:

*väga sage* ( $\geq 1/10$ ),

*sage* ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ),

*aeg-ajalt* ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ),

*harv* ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ),

*väga harv* ( $< 1/10000$ ),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	leukopeenia, trombotsütopeenia, megaloblastiline aneemia, mis on ravitav foolhappe või vitamiini B <sub>12</sub> manustamisega.
Teadmata	agranulotsütoos (üks juhtum).
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Teadmata	süsteemne erütematoosluupus
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
Harv	kilpnäärmehormoonide sisalduse muutus: üldise ja vaba türoksiini (T4 ja FT4) kontsentratsiooni vähenemine, tõenäoliselt nende kiirenenud metabolismi tõttu. Kilpnäärmetalitus ei ole häirunud.
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Harv	muutused kaltsiumi ja vitamiin D metabolismis, nt hüpokaltseemia või alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine, sh ka tõsised muutused, nt metafüseaalne osteodüstroofia, või nn antiepileptiline rahhiit. Nendel juhtudel, samuti riskirühma patsientidel (lastel või rasedatel), on soovitatav kasutada lisaks vitamiini D.
Väga harv	porfüüria tekkimine.
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Sage	<sup>1</sup> loidus; <sup>1</sup> eelkõige lastel: emotsionaalsed häired suurenenud ärrituvuse ja pahurusena
Teadmata	mälu- ja keskendumishäired, isiksuse häired, psühhootilised reaktsioonid, <sup>1</sup> lapsed/eakad: paradoksaalsed reaktsioonid, mida seostatakse rahutuse ja ärritusega.
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	ligikaudu 20% patsientidest tekivad tasakaaluhäired, enamasti siis, kui primidooni plasmakontsentratsioon on ületanud 8 mg/l.
Sage	<sup>2</sup> pearinglus, <sup>2</sup> uimasus, <sup>2</sup> ataksia.
Teadmata	väline oftalmopleegia, polüradikuliit.
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	<sup>2</sup> akommodatsioonihäireid.
Teadmata	nüstagmid, diploopia.
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage	<sup>2</sup> iiveldus, <sup>2</sup> oksendamine.
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Harv	primidooni ensüüme indutseeriva toime tõttu võib suureneda $\gamma$ -glutamüültransferaasi ja alkaalse fosfataasi kontsentratsioon seerumis. Kui samal ajal transaminaaside (GOT ja GPT) aktiivsus ei suurene, ei viita need muutused maksakahjustusele ega nõua muutusi ravis.
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Harv	makulopapuloosne lööve (peaaegu alati ilma generaliseerunud allergilise reaktsioonita), nahalööve.
Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, eksfoliativne dermatiit, bulloosne dermatiit.
<b>Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused</b>	
Harv	liigesvalu, osteomalaatsia.
Väga harv	Dupuytreni kontraktsioon.
Teadmata	On teatatud luutiheduse vähenemisest, osteopeeniast, osteoporoosist ja luumurdudest nendel patsientidel, kes saavad primidooniga pikaajalist ravi. Primidooni toimemehhanism luukoe

	ainevahetusele ei ole teada.
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</b>	
Teadmata	impotentsus, libiido langus.
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	ligikaudu 20%-l patsientidest tekib väsimus, enamasti siis, kui primidooni plasmakontsentratsioon ületab 8 mg/l.
Teadmata	söögiisu vähenemine kuni anoreksia tekkimiseni.

<sup>1</sup> Need kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ja lühiajalised ning mööduvad ravi jätkamisel täielikult mõne päevaga. Neid saab sageli vältida, kui annust suurendatakse ravi alguses järk-järgult.

<sup>2</sup> Need kõrvaltoimed tekivad ravi alguses ja tavaliselt liiga suure algannuse korral. Neid saab annuse järkjärgulise suurendamisega märkimisväärselt leevendada.

Primidoon metaboliseerub osaliselt fenobarbitaaliks ja tal on kesknärvisüsteemile **sedatiivne toime**. Pikaajaline kasutamine võib põhjustada harjumust või sõltuvust ning järsk ravi katkestamine võib kutsuda esile **äräjätunähud**.

#### 4.9 Üleannustamine

Mürgistuse korral tuleb arvestada võimalusega, et on tegemist mitme ravimi mürgistusega, näiteks mitme ravimi sissevõtmisega suitsiidi eesmärgil.

##### Mürgistuse sümptomid

Primidooni üleannustamise sümptomid on sarnased mürgistusele barbituraatidega; rasked, ja mõnikord fataalsed tüsistused tekivad ainult ülisuurte annuste (täiskasvanutel 20...30 g ehk umbes 100 tabletti või rohkem) sissevõtmisel ilma kiire meditsiinilise vahelesegamiseta.

Mürgistuse kahtlusel tuleb alati määrata ravimi seerumkontsentratsioon.

Kliinilises pildis domineerivad kesknärvisüsteemi häired nagu unisus, uimasus, letargia, ataksia, nüstagm, düsartria, iiveldus, oksendamine, hüpokseemia, hüpotermia, neerufunktsiooni häire, pearinglus ja harvem neuroloogilised hood. Väga raske mürgistuse korral kujuneb välja kooma arefleksia ja väljendunud vereringehäiretega. Surma võib põhjustada hingamisseiskus.

Primidooni mürgistusele on iseloomulik primidooni kristallide ilmumine uriini (tekib siis, kui ravimi seerumkontsentratsioon on üle 80 mg/l).

##### Mürgistuse ravi

Primidoonmürgistuse raviks puudub spetsiifiline antidoot. Raske mürgistuse korral on oluline intensiivravi eluliste funktsioonide tagamiseks ja stabiliseerimiseks (hingamine, südameveresoonkonna ja neerude funktsioon, aspiratsiooni ja kopsupõletiku vältimine). Samal ajal tuleb rakendada esmaseid ja teiseseid detoksifikatsioonimeetodeid – maoloputus, aktiivsöe kasutamine, forsseeritud diurees, uriini alkaliseerimine, vajadusel peritoneaal- ja hemodialüüs.

Pärast primidooni mürgistust ei tohi epilepsia ravi jätkata enne kolme ööpäeva möödumist, kui ei ole võimalik määrata ravimite seerumkontsentratsiooni.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Epilepsiavastased ained, Barbituraadid ja nende derivaadid  
ATC-kood: N03AA03

Primidoon on desoksübarbituraat, millel on krambivastane toime nagu ka tema kahel metaboliidil – fenobarbitaalil ja fenüületüülmaloonamiidil (PEMA). Krambivastase toime mehhanism ei ole täielikult välja selgitatud, arvatavasti on see seotud rakumembraanide hüperpolarisatsiooniga.

Neurofüsioloogilises mõttes ei mõjuta primidoon erinevalt fenobarbitaalist GABA postsünaptiilist toimet ega postsünaptiilist pärssimist. Neurokeemilises mõttes ei mõjuta primidoon ajus GABA sisaldust ega metabolismi.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine, plasmakontsentratsioon

Suukaudsel manustamisel imendub primidoon kiiresti.

Maksimaalne primidooni kontsentratsioon plasmas saabub suukaudse manustamise järgselt 3 tunni (vahemikus 0,5...9 tundi) pärast, maksimaalne PEMA kontsentratsioon 7...8 tunni pärast ning maksimaalne fenobarbitaali kontsentratsioon mitte enne kui 2...4. päeval pideva ravi korral.

### Jaotumine, seondumine plasmavalkudega

Primidoon ja PEMA seonduvad plasmavalkudega vähesel määral, samas 50% fenobarbitaalist on valkudega seotud, mille jaotusruumala on 0,54 l/kg.

Primidooni kontsentratsioon plasmas ja seljaajuvedelikus on sarnane.

Primidoon eritub rinnapiima, kus tema kontsentratsioon on ~75% ema plasmakontsentratsioonist.

### Metabolism

Primidoon allutatakse biotransformatsioonile maksas, kus toimub oksüdatsioon PEMA-ks ja fenobarbitaaliks. Väikeseid koguseid *p*-hüdroksüpürimidooni, *p*-hüdroksüfenobarbitaali jt konjugaate, samuti  $\alpha$ -fenüül- $\gamma$ -butürolaktooni ja  $\alpha$ -fenüülbutüramiidi on uriinis metaboliitidena sedastatud. Monoteraapia tingimustes primidooniga on metaboliitidest uriinis PEMA osakaal keskmiselt 6,6% ja fenobarbitaalil 2,1%.

### Eliminatsiooni poolväärtusaeg

Primidooni monoteraapia tingimustes on keskmine plasma poolväärtusaeg suukaudselt 250 mg manustamisel 15,2 tundi (19 täiskasvanut, vahemik 8,9...22,4 tundi). Kombinatsioonravis teiste epilepsiaavastaste ravimitega lüheneb primidooni poolväärtusaeg keskmiselt 8,3 tunnini.

### Eritumine

Primidooni eritumine toimub põhiliselt neerude kaudu. Pärast 5-päevast primidooni kasutamist eritub 75,5% kasutatud annusest uriiniga, muutumatul kujul primidooni osakaal metaboliitide hulgas on 64%.

Pikaajalise primidoon-ravi tingimustes 12-l epilepsiat põdeval lapsel eritus uriiniga 92% manustatud annusest (annus 10...25,5 mg/kg): 42,3% muutumatul kujul primidooni, 45,2% PEMA-d ja 4,9% fenobarbitaali.

### **Biosaadavus**

1991. aastal tehtud biosaadavuse uuringus Liskatin'i tablettidega 9-l uuritavaal saadi järgmised tulemused.

Primidooni farmakokineetilised omadused ühekordse suukaudse 250 mg annuse järgselt Liskatin'i tabletid, n = 9

	A
Maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) $\mu\text{g/ml}$	4,61 (4,08...5,91)
Aeg maksimaalse plasmakontsentratsioonini ( $t_{max}$ ) h	2,0 (1,0...4,0)
Kontsentratsioonikõvera alune pindala ( $AUC_{0-\infty}$ ) h x mg/l	124,2 (109,0...141,7)
Keskmine püsivusaeg (MRT) h	28,6 (23,8...32,9)
Eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) h	19,5 (16,2...22,1)

Väärtused on antud keskmise ja vahemikuna,  $t_{1/2}$  mediaani ja vahemikuna.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Äge toksilisus

LD<sub>50</sub> hiirtel on 600...800 mg/kg kehakaalu kohta, rottidel > 2000 mg/kg kehakaalu kohta.

#### Krooniline toksilisus

Rottidel ilmnis ataksia pärast 125 mg/kg, 250 mg/kg ja 500 mg/kg primidooni kasutamist ja täielik liikumisvõimetus (tardumine) pärast 500 mg/kg kasutamist. Koerad talusid ööpäevaseid annuseid 50 mg/kg 6 kuu vältel ja 200 mg/kg 4 kuu vältel ilma depressiooni ja ataksia ilminguteta.

#### Mutageensed ja kartsinogeensed omadused

Seeria primidooni ja tema metaboliidi fenobarbitaali mutageensust kontrollivad uuringud on andnud positiivse tulemuse, samas on ka mitmeid negatiivse tulemusega lõppenud uuringuid. Nende uuringute metodoloogilistest puudujääkidest tingituna ei ole võimalik antud hetkel hinnata primidooni mutageenset potentsiaali.

Vastavaid uuringuid kartsinogeense toime hindamiseks ei ole läbi viidud.

#### Reproduktiivne toksikoloogia

On andmeid, et ravi primidooniga monoterapia tingimustes või kombinatsioonis teiste epilepsiavastaste ravimitega põhjustab mikrotsefaalia, näo düsmorfia jt väärarendite ning anomaaliate suuremat esinemissagedust. Vastsündinutel on kirjeldatud hemorraagilisi tüsistusi (vt lõik 4.3).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Želatiin, magneesiumstearaat, maisitärklis, tärklise naatriumglükolaat, ränidioksiid, metüleeritud ränidioksiid.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

Mitte kasutada pärast pakendile märgitud kõlblikkusaja möödumist.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Erinõuded säilitamiseks puuduvad.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

50 tabletti

100 tabletti

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad



**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
D-22335 Hamburg  
Saksamaa  
Telefon: +49-40-59101-0  
Faks: +49-40-59101-377

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

084794

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

10.11.1994/22.10.2010

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2013