

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mysoline 250 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de Primidona

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son blancos y ranurados.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Mysoline está indicado en adultos y niños en monoterapia o en combinación con otro tratamiento anticonvulsivante:

- Tratamiento de la epilepsia generalizada tónico-clónicas, mioclónica y atónicas
- Tratamiento de la epilepsia parcial: incluyendo la epilepsia del lóbulo temporal y epilepsia con sintomatología motora

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

El tratamiento será siempre establecido de forma individual. En muchos pacientes, se puede administrar Mysoline 250 mg comprimidos como monoterapia, pero en algunos casos, debe usarse en combinación con otros anticonvulsivos o con terapia de apoyo.

La primidona debe iniciarse con la dosis más baja posible y por la noche con el fin de minimizar las reacciones neurológicas y digestivas que pueden ocurrir dentro de las primeras semanas de tratamiento. Si esta primera dosis se tolera bien, el tratamiento con primidona se debe continuar con 2 tomas diarias, una por la mañana y otra por la noche, para asegurar niveles séricos de primidona por encima del nivel terapéutico durante todo el día. Como en todos los fármacos anti-epilépticos, con el propósito de dar la dosis mínima efectiva, se tendrá en cuenta la tolerabilidad y eficacia en un aumento de la dosis diaria.

En algunos pacientes, puede ser aconsejable administrar una dosis mayor cuando las crisis son más frecuentes. Por ejemplo:

- 1) Si los ataques son nocturnos, toda o casi toda la dosis diaria puede administrarse por la noche;
- 2) Si los ataques están asociados a algún acontecimiento particular, como la menstruación, un ligero incremento de la dosis apropiada suele resultar beneficioso.

##### En adultos:

La dosis inicial es normalmente de 125 mg (medio comprimido) en una toma única por la noche. A continuación, la dosis diaria se incrementa en 125 mg cada 3 días hasta que el paciente reciba 500 mg al día. A partir de entonces, la dosis diaria se incrementa en 250 mg cada 3 días, hasta que se obtiene el control o el paciente recibe la dosis máxima tolerada en adultos, que puede ser de hasta 1,5 g diarios.

Dosis de mantenimiento:

	Comprimidos (250 mg)	Miligramos
--	----------------------	------------

Adultos	3 - 6	750 - 1500
---------	-------	------------

#### En niños:

La dosis inicial es normalmente de 125 mg (medio comprimido) en una toma única por la noche. A continuación, la dosis diaria se incrementa en 125 mg cada 3 días hasta que el paciente reciba 500 mg al día. A partir de entonces, la dosis diaria se incrementa en 125 mg cada 3 días hasta que se obtiene el control o el paciente recibe la dosis máxima tolerada en niños.

#### Dosis diaria de mantenimiento:

	Comprimidos (250 mg)	Miligramos
Niños hasta 2 años	1 - 2	250 - 500
Niños de 2 a 5 años	2 - 3	500 - 750
Niños de 5 a 9 años	3 - 4	750 - 1000
Niños mayores de 9 años	3 - 6	750 - 1500

#### Poblaciones especiales:

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

Debido a la reducción de la eliminación renal de la primidona en pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la supervisión biológica.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Debido a la reducción del metabolismo hepático de la primidona en pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la supervisión biológica.

##### Uso concomitante con / cambio desde otros tratamientos anticonvulsivos

Cuando los ataques del paciente no han sido controlados suficientemente con otros anticonvulsivos, o se han presentado efectos secundarios molestos, Mysoline 250 mg comprimidos puede usarse para aumentar la eficacia o reemplazar el tratamiento existente. En primer lugar, se deberá adicionar Mysoline 250 mg comprimidos al anterior tratamiento por el método anteriormente descrito de introducción gradual. Cuando se ha logrado un efecto apreciable y la dosis de Mysoline 250 mg comprimidos ha alcanzado al menos la mitad de la dosis prevista, puede intentarse la suspensión del tratamiento previo. Esto debe hacerse gradualmente durante un periodo de dos semanas, tiempo durante el cual será necesario incrementar la dosis de Mysoline 250 mg comprimidos para mantener el control.

#### **Forma de administración**

Uso oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo primidona, al fenobarbital o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Porfiria aguda intermitente
- Uso concomitante con antivirales (cobicistat, daclatasvir, dasabuvir, ledipasvir, nelfinavir, ombitasvir + paritaprevir, rilpivirina, telaprevir, sofosbuvir) (ver sección 4.5)
- Uso concomitante con algunos antifúngicos (voriconazol, isavuconazol) (ver sección 4.5)
- Uso concomitante con lurasidona
- Uso concomitante con delamanida
- Uso concomitante con ácido cólico
- Uso concomitante con hierba de San Juan

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias especiales

La primidona no resulta eficaz en el tratamiento de ausencias y trastornos mioclónicos, que pueden agravarse.

Debido a su efecto sedante, se recomienda iniciar el tratamiento con primidona utilizando la dosis más baja y por la noche, y a continuación aplicar un enfoque gradual (ver sección 4.2).

Mysoline se debe administrar con precaución y puede requerir una reducción de la dosificación en los niños, pacientes de edad avanzada, pacientes debilitados o en aquellos con alteraciones de la función renal, hepática o respiratoria.

La primidona posee el potencial para dañar al feto (ver sección 4.6).

##### Agravamiento de las crisis

En raras ocasiones, la introducción de un fármaco antiepiléptico puede ir seguida del agravamiento de las crisis o la aparición de un nuevo tipo de crisis en el paciente, con independencia de las fluctuaciones observadas en algunas epilepsias. En el caso de la primidona, las causas de estos agravamientos pueden ser: la elección de un tratamiento inadecuado para las crisis o los síndromes epilépticos del paciente, el cambio en el tratamiento antiepiléptico concomitante o una interacción farmacocinética, una toxicidad o sobredosis. Puede no haber otra explicación que una reacción paradójica.

##### Cese del tratamiento

La retirada repentina de un tratamiento con dosis de antiepilépticos eficaces puede inducir la aparición de crisis convulsivas y un estado epiléptico, mayormente en presencia de alcoholismo.

La primidona es un potente depresor del SNC y se metaboliza parcialmente a fenobarbital. Después de una administración prolongada hay posibilidad de que se presente tolerancia, dependencia o síndrome de abstinencia al interrumpir bruscamente el tratamiento.

##### Prevención de deficiencias en vitaminas

La primidona también puede afectar al metabolismo de la vitamina D, lo que puede predisponer al desarrollo de trastornos óseos. En caso de tratamiento a largo plazo con primidona puede ser necesaria la suplementación con vitamina D (véase la Sección 4.8).

Como sucede con fenitoina y fenobarbital puede desarrollarse excepcionalmente anemia megaloblástica que requeriría la interrupción del tratamiento con primidona. Esta alteración puede responder al tratamiento con ácido fólico y/o vitamina B<sub>12</sub>.

##### Comportamiento suicida

Se han notificado ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo con medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de sufrir ideas y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este efecto y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que este pequeño incremento se produzca también con primidona.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y debe ser considerado un tratamiento adecuado. Debe advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) que pidan inmediatamente consejo médico si aparecieran signos de ideas o comportamiento suicida.

##### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Steven Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica crónica (NET), así como reacción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) asociada al uso de Mysoline

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ, NET o DRESS es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presenta síntomas o signos de SSJ, NET o DRESS (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Mysoline debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo del SSJ, NET o DRESS provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ, NET o DRESS por el uso de Mysoline, Mysoline no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

### Mujeres en edad fértil

El fenobarbital (principal metabolito de la primidona) puede causar daño fetal administrado a mujeres embarazadas. La exposición prenatal a fenobarbital puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas, aproximadamente entre 2 y 3 veces (ver sección 4.6).

La primidona no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que se considere que el beneficio potencial compensa el riesgo una vez consideradas otras opciones de tratamiento adecuadas. Se debe proporcionar a las mujeres en edad fértil toda la información acerca del riesgo potencial sobre el feto si toman primidona durante el embarazo.

Antes de comenzar el tratamiento con primidona en mujeres en edad fértil, debe considerarse la realización de una prueba de embarazo para descartarlo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante los 2 meses después de la última dosis. El fenobarbital puede provocar un fallo en el efecto terapéutico de los fármacos anticonceptivos orales que contengan estrógeno y/o progesterona, debido a la inducción enzimática. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen otros métodos anticonceptivos (ver secciones 4.5 y 4.6).

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que tengan intención de quedarse embarazadas que lo consulten previamente con su médico para recibir el asesoramiento adecuado, y estudiar otras opciones de tratamiento antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil ponerse en contacto con su médico inmediatamente si quedan embarazadas o creen poder estarlo durante su tratamiento con primidona.

### Precauciones de uso

Al igual que el fenobarbital, la primidona es un inductor enzimático y, por tanto, es susceptible de reducir la eficacia de algunos medicamentos por aumento progresivo de su metabolismo (ver sección 4.5).

No se recomienda la ingesta concomitante de este medicamento con bebidas alcohólicas o medicamentos que contengan alcohol.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Contraindicaciones de uso concomitante

Primidona y su metabolito principal fenobarbital son inductores fuertes del citocromo P450 y en consecuencia pueden llevar a situaciones de amenaza para la vida, debido al riesgo de disminución de concentraciones plasmáticas y el riesgo de falta de eficacia de las medicaciones coadministradas.

- Riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas debido a un aumento del metabolismo inducido por la primidona de:
  - Antivirales: cobicistat, daclatasvir, dasabuvir, ledipasvir, nelfinavir, rilpivirina, ombitasvir + paritaprevir, sofosbuvir, telaprevir.
  - Agentes antifúngicos: voriconazol, isavuconazol,
  - Fármacos que afectan al sistema nervioso central\* (excepto antiepilépticos): lurasidona.
  - Agentes antiinfecciosos: delamanida.
- Riesgo de reducción de la concentración plasmática de primidona y riesgo de falta de eficacia:
  - Hierba de San Juan.

#### Uso concomitante no recomendado

- Riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas debido a un aumento del metabolismo inducido por la primidona de:
  - Medicamentos que afectan al sistema nervioso central\* (excepto antiepilépticos): mianserina, oxicodona, quetiapina, sertralina.
  - Agentes antiinfecciosos: telitromicina, bedaquilina.
  - Agentes antineoplásicos: inhibidores de la tirosina quinasa, eribulina, ifosfamida (mayor riesgo de aumento de la neurotoxicidad de ifosfamida debido a un aumento del metabolismo inducido por la primidona).
  - Antivirales: boceprevir, simeprevir.
  - Agentes antifúngicos: itraconazol.
  - Fármacos anticoagulantes: apixabán, dabigatrán, rivaroxabán, ticagrelor.
  - Agentes cardiovasculares: Bosentán, nimodipina, dronedarona, macitentan, ranolazine).
  - Agentes hormonales: abiraterona, ulipristal.
  - Otras clases terapéuticas: alcohol (aumento del riesgo de aparición de los efectos sedantes de la primidona y el alcohol), anticonceptivos estroprogestágenos (utilizar preferentemente otro método anticonceptivo durante el tratamiento y el siguiente ciclo), ivacaftor, praziquantel.

#### Precauciones incluyendo un ajuste de dosis

- Riesgo de reducción de las concentraciones en plasma por aumento del metabolismo inducido por la primidona:
  - Otros antiepilépticos: carbamazepina; felbamato; lamotrigina; oxcarbazepina (mayor riesgo de reducción de los niveles plasmáticos de primidona por aumento del metabolismo inducido por la oxcarbazepina); perampanel; fenitoína (mayor riesgo de aumento de concentraciones de fenobarbital y posible toxicidad. Posible toxicidad con fenitoína con el cese de primidona); estiripentol, tiagabina, ácido valproico, zonisamida.
  - Fármacos que afectan al sistema nervioso\* (excepto antiepilépticos): benzodiazepinas, metadona, agentes opiáceos (incluyendo fentanilo).
  - Agentes antiinfecciosos: doxiciclina, metronidazol, quinina (mayor riesgo de aumento de concentraciones de fenobarbital y posible toxicidad).
  - Agentes antineoplásicos: carbazitaxel, docetaxel, irinotecano, procarbazona (mayor riesgo de aumento de las reacciones de hipersensibilidad: hipereosinofilia, erupciones).
  - Antivirales: dolutegravir; maraviroc; inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir): riesgo de reducción de las concentraciones de primidona debido a las propiedades de inhibición significativas del CYP3A4 de la combinación de inhibidores de la proteasa con ritonavir.
  - Agentes antifúngicos: albendazol, posaconazol.
  - Fármacos anticoagulantes: fármacos antivitaminas K (acenocumarol, fenindiona, warfarina): Se requiere supervisión del INR.
  - Agentes cardiovasculares: antagonistas del calcio; betabloqueantes (metoprolol, propranolol); agente antiarrítmico de clase I, ivabradina, propafenona.
  - Agentes hormonales: andrógenos; glucocorticosteroides y mineralocorticoides; hormonas tiroideas.
  - Otras clases terapéuticas: estrógenos anticonceptivos; folatos; agentes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolímús, sirolímús, everolímús); quelantes del hierro (deferasirox); teofilina.

\* Los fármacos que afectan al sistema nervioso también poseen un riesgo añadido de depresión del SNC.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### **Embarazo**

La primidona no debe usarse en mujeres en edad fértil ni en mujeres embarazadas, excepto en caso de que se trate de la alternativa terapéutica menos teratogénica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con primidona (véase la Sección 4.5). Si la mujer quiere quedarse embarazada, se debe considerar otra alternativa terapéutica menos teratogénica.

##### *Riesgos relacionados con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos:*

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que tengan intención de quedarse embarazadas, que lo consulten previamente con su médico de forma que les proporcione asesoramiento especializado y puedan estudiar otras opciones de tratamiento antes de la concepción y de interrumpir la anticoncepción.

El tratamiento antiepiléptico debe revisarse regularmente y, especialmente, cuando una mujer tiene la intención de quedarse embarazada.

Se debe proporcionar a todas las mujeres en edad fértil en tratamiento epiléptico y, especialmente, a mujeres que tengan la intención de quedarse embarazadas o que ya estén embarazadas, asesoramiento médico especializado en relación con los riesgos potenciales sobre el feto, provocados tanto por convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico.

Debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento con fármacos antiepilépticos (AED) ya que puede conllevar convulsiones que podrían tener graves consecuencias para la mujer y para el niño no nacido.

Siempre que sea posible se dará preferencia a las monoterapias para el tratamiento de la epilepsia en el embarazo porque la terapia con varios AED puede asociarse a un riesgo más alto de malformaciones congénitas que las monoterapias, según los AED asociados.

##### *Riesgos en el embarazo asociados a la primidona y su principal metabolito, el fenobarbital:*

Estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva, incluyendo teratogenicidad y efectos en la memoria y el aprendizaje (ver sección 5.3). La primidona se metaboliza ampliamente en fenobarbital. El fenobarbital atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales (datos de la literatura) han mostrado toxicidad para la reproducción en roedores (ver sección 5.3).

Los datos de los estudios de meta-análisis y de observación mostraron un riesgo de malformaciones importantes, entre 2 y 3 veces superior a los valores iniciales de riesgo de malformaciones graves en la población en general (que es del 2 al 3 %). El riesgo depende de la dosis. No obstante, no se ha encontrado ninguna dosis que no conlleve riesgo. La monoterapia con fenobarbital está asociada a un aumento del riesgo de malformaciones congénitas graves, incluyendo paladar hendido y labio leporino, y malformaciones cardiovasculares. También se ha informado de otras malformaciones en distintos sistemas corporales, incluyendo casos de hipospadia, rasgos faciales dismórficos, efectos sobre el tubo neural, dismorfia craneofacial (microcefalia) y anomalías digitales.

Los datos de un estudio de registro sugieren un aumento en el riesgo de que los bebés nazcan pequeños para la edad gestacional o con longitud corporal reducida en comparación con la monoterapia con lamotrigina.

Se han comunicado trastornos en el desarrollo neuronal en niños expuestos a fenobarbital durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos en el desarrollo neuronal en niños expuestos a fenobarbital durante el embarazo son contradictorios y no puede excluirse el riesgo. En los estudios preclínicos también se informó de efectos adversos en el neurodesarrollo (ver sección 5.3).

El fenobarbital no debe utilizarse en mujeres durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio potencial compensa el riesgo después de considerar otras opciones de tratamiento adecuadas.

Si después de una reevaluación del tratamiento con primidona, no fuera adecuada ninguna otra opción de tratamiento, debe utilizarse la menor dosis efectiva de primidona. Se debe informar a las mujeres de los riesgos asociados con el uso de primidona durante el embarazo, y estas deben comprenderlos.

Si se utiliza en el tercer trimestre del embarazo, puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido, incluyendo sedación, hipotonía y trastorno de succión.

Las pacientes en tratamiento con primidona deben tomar complemento de ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo.

### Mujeres en edad fértil

Se recomienda escoger alternativas terapéuticas menos teratogénas.

Antes de iniciar la terapia con primidona, hay que asegurarse de que:

- La mujer no está embarazada;
- La paciente está informada sobre:
  - los riesgos asociados al uso de primidona durante el embarazo;
  - la necesidad de emplear un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento y hasta 2 meses después de la suspensión del mismo. Debido a sus propiedades de inducción enzimática, el tratamiento con primidona puede inducir falta de eficacia de los anticonceptivos orales que contengan estrógeno y/o progesterona. El fenobarbital puede provocar un fallo en el efecto terapéutico de los fármacos anticonceptivos orales que contengan estrógeno y/o progesterona, debido a la inducción enzimática. Se debe informar a las mujeres en edad fértil que han de utilizar otros métodos anticonceptivos durante el tratamiento con primidona, p. ej., dos formas complementarias de anticoncepción, incluyendo un método barrera, anticonceptivos orales que contengan altas dosis de estrógenos o un dispositivo intrauterino no hormonal (ver sección 4.5).

La primidona se metaboliza ampliamente en fenobarbital. El fenobarbital no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que se considere que el beneficio potencial compensa el riesgo una vez consideradas opciones de tratamiento adecuadas alternativas.

Antes de comenzar el tratamiento con fenobarbital en mujeres en edad fértil, debe considerarse la realización de una prueba de embarazo para descartarlo.

Debe informarse a las mujeres en edad fértil, y estas deben comprender el riesgo asociado, del daño potencial al feto si se usa primidona durante el embarazo, y la importancia de planificarlo.

Se aconsejará a las mujeres en edad fértil ponerse en contacto con su médico inmediatamente si quedan embarazadas o creen poder estarlo durante su tratamiento con primidona.

### Neonatos

Los fármacos antiepilépticos, particularmente el fenobarbital, metabolito de la primidona, han inducido:

- En ocasiones, síndromes hemorrágicos en las primeras 24 horas de vida de los neonatos cuyas madres han sido tratadas. La prevención con vitamina K1 administrada a la madre por vía oral, a razón de 10 a 20 mg/24 horas 1 mes antes de dar a luz, y una suplementación adecuada para el recién nacido tras el nacimiento (de 1 a 10 mg en una inyección i.v.) parece eficaz.
- Síntomas relacionados con la saturación del neonato con fenobarbital, especialmente sedación, hipotonía y succión deficiente.
- En raras ocasiones: síndrome de abstinencia moderado (movimientos anormales, succión ineficaz)

### Lactancia

Debido al riesgo de sedación, que puede provocar dificultades en el amamantamiento que den lugar a una ganancia de peso reducida durante el periodo inmediatamente posterior al nacimiento, no se recomienda la lactancia.

### Fertilidad

No existen datos en humanos sobre el efecto de la primidona sobre la fertilidad. En animales, se han observado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Mysoline actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

#### 4.8. Reacciones adversas

Al inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes incluyen somnolencia, mareos y ataxia, que pueden desaparecer con la continuación del tratamiento y/o la reducción de la posología.

En ocasiones se puede producir una reacción idiosincrásica acompañada de trastornos visuales, náuseas, dolor de cabeza, mareos, vómitos, nistagmo y ataxia; estos síntomas suelen ser transitorios incluso en los casos en que aparecen de forma acusada. En la forma aguda y grave se requiere la retirada del tratamiento.

Otras reacciones adversas, observadas durante el seguimiento posterior a la comercialización, pueden incluir:

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Lista tabulada de eventos adversos

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Anemia megaloblástica*, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Síndrome de hipersensibilidad: reacciones multisistémicas, frecuentemente con fiebre, erupciones, hipereosinofilia y lesiones hepáticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Ideación suicida**, reacciones psicóticas, trastornos de la libido, estado confusional, alucinación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Apatía, ataxia, nistagmo, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, trastorno del equilibrio
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Trastornos visuales
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Erupciones macopapulares, morbiliformes o escarlatiniformes, dermatitis exfoliativa, lupus eritematoso  Reacción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) (ver sección 4.4)  Prurito
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Artralgia, osteomalacia***, contractura de Dupuytren. Reducción de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento a largo plazo****
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Aumento de las enzimas hepáticas, incluidas la gamma-glutamil transferasa (gamma GT) y la fosfatasa alcalina

\* Excepcionalmente, como con fenitoína y fenobarbital, puede producir anemia megaloblástica que requerirá la suspensión del tratamiento con primidona. Esta alteración puede responder al tratamiento con ácido fólico y/o vitamina B12.

\*\* ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

\*\*\* Durante el tratamiento a largo plazo con Mysoline 250 mg comprimidos puede ser necesaria la aportación de suplementos con vitamina D, dado que el catabolismo de la vitamina D puede estar incrementado.

\*\*\*\* En pacientes con tratamiento a largo plazo, no se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo se ve afectado.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

La Primidona se metaboliza a fenobarbital, con una alta tasa de variabilidad dependiendo del paciente. La sobredosificación origina diversos grados de depresión del SNC que, dependiendo de la dosis ingerida, pueden incluir ataxia, pérdida de conciencia, depresión respiratoria y coma.

En la sobredosis se puede producir cristaluria que puede utilizarse como herramienta diagnóstica cuando se sospecha de una sobredosis de primidona.

Dependiendo de la gravedad de la intoxicación, el tratamiento incluirá aspiración gástrica, administración de carbón activado, administración de fluidos intravenosos, diuresis alcalina forzada (tratando de obtener un pH urinario de 8,0) y medidas generales de soporte. En circunstancias más amenazantes para la vida, son efectivas la hemoperfusión (si el paciente es hipotenso) o la hemodiálisis.

No existe antídoto específico.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos (barbitúricos y derivados), código ATC: N03AA03

La actividad de Mysoline 250 mg comprimidos se debe a las propiedades anticonvulsivas de tres sustancias activas, fundamentalmente primidona como tal y sus dos principales metabolitos fenobarbital y

feniletilmalonamida (FEMA). La contribución relativa de estas tres sustancias al efecto clínico anticonvulsivo no ha sido establecida de forma concluyente.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de Mysoline 250 mg comprimidos, se sabe que al igual que con otros anticonvulsivos como los barbitúricos y sus derivados, estos compuestos modulan de manera directa la excitabilidad de la membrana neuronal mediante:

- La prolongación y la potenciación del efecto del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor del SNC: los barbitúricos actúan como moduladores alostéricos positivos y, a mayores dosis, como agonistas de los receptores del GABA<sub>A</sub>.
- Inhibición del efecto del glutamato, el principal neurotransmisor excitador del SNC: los barbitúricos bloquean los receptores del AMPA y el kainato, subtipos de los receptores del glutamato.

La primidona reduce los impulsos nerviosos repetitivos de alta frecuencia y la alteración de los movimientos de iones en los canales de sodio y calcio transmembrana observados en los temblores. En conjunto, se han propuesto estas propiedades como explicación a las dos actividades anticonvulsivas y antitemblores de la primidona.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Mysoline 250 mg comprimidos se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzándose los niveles plasmáticos máximos aproximadamente 3 h después de la ingestión.

### Distribución

La distribución de primidona por los órganos y a nivel tisular es buena: atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, siendo excretada en la leche materna (ver sección 4.6). La primidona se une solo parcialmente a las proteínas plasmáticas (sobre un 35%) debido a sus propiedades fisicoquímicas.

### Biotransformación

El metabolismo de la primidona es fundamentalmente hepático. La farmacocinética de primidona es compleja debido a la biotransformación en dos metabolitos, fenobarbital y feniletilmalonamida (FEMA), que poseen actividad anticonvulsiva y propiedades farmacocinéticas complejas.

### Eliminación

La primidona tiene una semivida de eliminación de unas 10 horas, un periodo considerablemente inferior al de sus principales metabolitos (16 horas en el caso de la FEMA y 70 horas en el del fenobarbital). El fármaco se excreta inalterado por la orina en un 40% aproximadamente, principalmente en forma de primidona o FEMA.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

### Toxicidad repetida

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas con primidona se realizaron en ratones y ratas (hasta 14 semanas), en perros (6 meses) y en monos (8 semanas). Se observaron trastornos del sistema nervioso (postura anormal, ataxia y letargia en ratones, ratas y monos) y evidencias de toxicidad hepática (incremento del peso del hígado en ratones e hipertrofia centrilobular en ratas, ratones y perros). La combinación de primidona con fenitoína en perros incrementó la toxicidad hepática de ambos compuestos. En ratones se encontraron alteraciones citoplasmáticas en la glándula adrenal y un incremento de la proliferación de células hematopoyéticas en el bazo. El examen histológico de ratas macho tratadas con primidona durante 2 años reveló alteraciones en el riñón y el tiroides. La gravedad de las alteraciones renales aumentó con la exposición a primidona.

### Genotoxicidad

Los datos experimentales in vitro e in vivo sobre el riesgo de genotoxicidad de primidona y su principal metabolito fenobarbital no permiten descartar el riesgo en humanos.

### Carcinogenicidad

Los estudios convencionales de carcinogenicidad han identificado un aumento de la incidencia de neoplasias hepatocelulares (en ratones y ratas), renales (en ratas macho) y tiroideas (en ratones y ratas macho). El tratamiento con fenobarbital causó tumores hepáticos en ratones y ratas y tiroideos en ratas. No se puede excluir un riesgo de carcinogenicidad en humanos.

### Toxicidad para la reproducción

Los estudios preclínicos demostraron que Mysoline es teratogénico y puede afectar a la reproducción. En ratones, el tratamiento con primidona produjo anomalías fetales como fisuras, alteraciones anatómicas de los huesos palatinos, paladar hendido, pies equinovaros, ventrículos cerebrales alargados y hemorragia en el espacio subaracnoideo. En las crías de ratas tratadas durante el periodo de gestación se observaron dificultades del aprendizaje y alteraciones de la conducta. El tratamiento con primidona se ha asociado con un aumento significativo y dosis-dependiente en la incidencia de anomalías en la cabeza de los espermatozoides en ratones y prolongación del ciclo ovárico en ratas.

Los estudios publicados han comunicado efectos teratogénicos (defectos morfológicos) en roedores expuestos a fenobarbital (principal metabolito de la primidona). Se ha informado de forma consistente de labio leporino en todos los estudios preclínicos, pero también se ha informado de otras malformaciones (p. ej., hernia umbilical, espina bífida, exencefalia, onfalocele y costillas fusionadas) en especies o estudios individuales.

Además, aunque los datos de los estudios publicados son inconsistentes, el fenobarbital suministrado a ratas/ratones durante la gestación o durante el periodo posnatal temprano se asoció con efectos adversos en el desarrollo neuronal, incluyendo alteraciones en la actividad locomotora, patrones cognitivos y de aprendizaje..

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Povidona  
Gelatina  
Carmelosa cálcica  
Estearato magnésico (E-572)  
Acido esteárico

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Mysoline 250 mg comprimidos se presenta en envases blíster blancos de Aluminio y PVC con 100 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SERB  
32 rue de Monceau  
75008 París  
FRANCIA

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

18.498

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 01/02/1953  
Fecha de la última renovación: 31/10/2003

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

07/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).