

Afkortingen

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

BAC = bloedalcoholconcentratie

SPC = summary of product characteristics

Datum literatuursearch: 15-12-2021

CONCLUSIE

Het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft primidon ingedeeld in categorie III. De indeling is gemaakt op basis van de incidentie van de subjectieve sedatie en de beoordeling van vergelijkbare middelen.

Categorie III is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van meer dan 0,8 promille.

Er is geen bewijs dat er voor dit effect na verloop van tijd gewenning optreedt.

Hetzelfde geldt voor lagere doseringen, zoals gebruikt bij tremoren,

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

De psychomotore effecten van primidon zijn naar ons weten niet onderzocht. Wel is een enkel onderzoek gedaan naar de effecten van fenobarbital (een van de belangrijkste metabolieten van primidon). Ook fenobarbital heeft een ernstig effect op de rijvaardigheid.

Sterkte van het acute effect

Bij doseringen gebruikt tegen tremoren; Nida (2016) ziet bij patiënten behandeld met primidon voor vocale tremor of essentiële tremor dat 30% van de gebruikers vermoeidheid ervaarde en 7% duizeligheid en/of 'licht in het hoofd'. De dosering na ophoging was in dit onderzoek bij 73% hoger dan 100 mg. Bij 31% van de patiënten waren de bijwerkingen reden om te stoppen met de behandeling. Koller ziet bij 32% van de tremorpatiënten bijwerkingen zoals een algemeen ziek gevoel met misselijkheid, ataxie, duizeligheid, sedatie en verwardheid. Na 4 dagen werden deze bijwerkingen niet meer gemeld. Bij dit onderzoek varieerde de dosering tussen de 50 en 150 mg per dag.

Er is dus voor zowel de dosering bij de toepassing epilepsie als bij de iets lagere dosering tegen essentiële tremor sprake van sterke sederende eigenschappen.

De SPC geeft geen frequenties van bijwerkingen.

Gewenning bij chronisch gebruik

Uit het onderzoek van Nida (2016) (zie ook hierboven) bleek dat 30% van de gebruikers vermoeidheid ervaarde en 7% duizeligheid en/of 'licht in het hoofd'. Het onderzoeksverslag vermeldt niet of deze bijwerkingen alleen in het begin voorkwamen en na verloop van tijd afnamen. We kunnen dus niet uitsluiten dat dit ook de effecten zijn na meerdere weken therapie. Er is ons verder geen onderzoek bekend naar het verloop van deze effecten over de tijd.

Aangezien primidon en fenobarbital, net als benzodiazepines, werken via de GABA_A-receptor, is het aannemelijk dat er, net als voor benzodiazepines, niet snel gewenning ontstaat.

Een advies om geen deel te nemen aan het verkeer blijkt echter in de praktijk voor epilepsiepatiënten tot grote problemen te leiden.

Er is enige indicatie dat het effect op de rijvaardigheid bij anti-epileptica na verloop van tijd afneemt. (Craig 1994, Äikiä 1992, Vermeulen 1995). Of dat ook het geval is voor de categorie-III-anti-epileptica zoals primidon en fenobarbital is niet duidelijk. Wij adviseren daarom pas vanaf een jaar na start met het middel aan het verkeer deel te nemen

Aanvullende opmerkingen*Gebruikelijke dosering*

Voor epilepsie is de startdosis van primidon 125 mg voor de nacht. Daarna wordt de dosis elke 3 dagen opgehoogd tot een onderhoudsdosering van meestal 750-1500 mg per dag in verdeeld doses.

Bij essentiële tremor is de dosering 10 mg voor de nacht. Dit wordt wekelijks en daarna geleidelijk verhoogd met 10 mg tot een einddosering van maximaal 250 mg 3 maal per dag. Gebruikelijk in Nederland lijkt een dosering van maximaal 60 mg per dag, soms als 2 maal daags 30 mg.

Farmacokinetiek

Van het barbituraat primidon wordt 40% onveranderd met de urine uitgescheiden. Het overige deel wordt gemetaboliseerd tot fenobarbital en het eveneens actieve fenylethylmalonamide (PEMA). (IM 2021)

Welk deel hiervan wordt omgezet naar fenobarbital en welk deel naar PEMA is onduidelijk. Dit zal ook afhankelijk zijn van de enzyminductie van de patiënt.

De eliminatiehalfwaardetijd van primidon bedraagt 4-22 uur (gemiddeld 10 uur). De eliminatietijd van fenobarbital is 2-6 dagen bij volwassenen. De eliminatiehalfwaardetijd van PEMA is 17-36 uur.

De eliminatietijd neemt af bij langer gebruik ten gevolge van enzyminductie.

Fenobarbital verschijnt meestal na een dag of 4 in het plasma (Baumel 1972, Gallagher 1972).

Aangrijpingspunten en werkingsmechanisme

De precieze aangrijpingspunten van primidon en PEMA zijn niet bekend. Mogelijk heeft primidon eenzelfde effect op de GABA_A-receptoren als fenobarbital. Verder is het waarschijnlijk dat primidon nog een ander aangrijpingspunt heeft, aangezien fenobarbital en PEMA (Baumel 1972, Calzetti 1981) niet werkzaam lijken te zijn bij essentiële tremor en primidon wel.

Het werkingsmechanisme van barbituraten bij epilepsie is nog niet volledig opgehelderd, maar (een deel van) de werking ontstaat door het versterken van het inhiberende effect van gamma-amino-boterzuur op de GABA_A-receptor. Dit remt het tweede stadium van een epileptische aanval die ontstaat door synchronisatie van de vuuractiviteit naar nabijgelegen zenuwcellen (Informatorium Medicamentorum 2021).

DRUID classificatiesysteem:

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen										
Nida A, Alston J, Schweinfurth J. Primidone Therapy for Essential Vocal Tremor. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2016;142(2):117–121. doi:10.1001/jamaoto.2015.2849 Retrospectieve Studie	Deelnemers 30 vrouwelijk patiënten met larynx spasmen of essentiële tremor (71,9 jaar +/- 11,8) Medicatie Primidon (start 25 mg voor de nacht, daarna opgehoogd tot een tolereerbare dosering.	Studieopzet Retrospectieve analyse van de dossiers van 30 vrouwen met larynx spasmen of essentiële tremor die werden behandeld met primidon. De uiteindelijke dosering was bij 73% hoger dan 100 mg. Gekeken werd naar de effectiviteit, de ervaren bijwerkingen en de redenen om te stoppen met de therapie. Resultaten 45% (13) van de patiënten stopte met de behandeling. 31% (9) vanwege bijwerkingen. Het artikel vermeldt niet welke bijwerkingen daarbij vooral van belang waren. Door patiënten meest gemelde bijwerkingen waren: <table><tr><td>Vermoeidheid</td><td>30%</td></tr><tr><td>Misselijkheid</td><td>13%</td></tr><tr><td>Duizeligheid</td><td>7%</td></tr><tr><td>Hoofdpijn</td><td>7%</td></tr><tr><td>'Licht in het hoofd'</td><td>7%</td></tr></table>	Vermoeidheid	30%	Misselijkheid	13%	Duizeligheid	7%	Hoofdpijn	7%	'Licht in het hoofd'	7%
Vermoeidheid	30%											
Misselijkheid	13%											
Duizeligheid	7%											
Hoofdpijn	7%											
'Licht in het hoofd'	7%											

Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. Neurology. 1989 Dec;39(12):1587-8. doi: 10.1212/wnl.39.12.1587. PMID: 2586774. Clinical trial	Deelnemers 50 patiënten met essentiële tremor Medicatie Primidon 50-150 mg per dag Propranolol 80-160 mg per dag verlengde afgifte	Studieopzet 14 mannen en 11 vrouwen (gemiddeld 6,6 jaar) kregen primidon. 15 mannen en 10 vrouwen (gemiddeld 68,9 jaar) kregen propranolol. Allen hadden last van tremor (hand, hoofd, stem, benen). Resultaten Aan het begin ervaarde 32% van de primidon en 8% van de propranololgebruikers bijwerkingen. Bij de primidongebruikers was dat een algemeen ziek gevoel met misselijkheid, ataxie, duizeligheid, sedatie en verwardheid. Dit hield 1 tot 4 dagen aan.
Craig I et al. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. Epilepsia 1994;35:381-90.	In een enkelblinde studie werden 38 epilepsiepatiënten ouder dan 60 jaar gerandomiseerd naar behandeling met valproïnezuur of fenytoïne. De deelnemers hadden niet eerder anti-epileptica gebruikt. De gemiddelde leeftijd was in de fenytoïnegroep (n = 20) 74,9 jaar in de valproïnezuurgroep (n = 18) 76,3 jaar. In de fenytoïnegroep bedroeg de gemiddelde dosis 247 mg (175-275 mg) en in de valproïnezuurgroep 688 mg (400-1000 mg). De meeste patiënten hadden na 3 maanden volledige aanvalscontrole bereikt. Er werden 9 psychologische testen gericht op aandacht, concentratie en geheugen afgenomen voor aanvang van de medicatie, na 6 weken, na 3 maanden, na 6 maanden en na 1 jaar. Er werden geen significante verschillen in startwaarden tussen beide behandelgroepen gevonden. Na 6 weken nam de reactietijd in beide groepen enigszins, maar statistisch significant, toe. Fenytoïne had een gunstig effect op de angstscore. Na 3 maanden was in de valproïnezuurgroep de 2 reactietijd nog steeds verlengd. Daarnaast was de score op een geheugentest verbeterd. In de fenytoïnegroep was alleen de angstscore significant afgenomen. Na 6 maanden werden in de valproïnezuurgroep geen significante verschillen waargenomen ten opzichte van de startwaarden. In de fenytoïnegroep was de angstscore weer afgenomen en waren verschillende testresultaten verbeterd. De reactietijd was toegenomen. Na 1 jaar was in de valproïnezuurgroep het verbale geheugen verbeterd, maar wellicht kan dit worden verklaard doordat de test makkelijker was in vergelijking met voorgaande testmomenten. De reactietijd was toegenomen. In de fenytoïnegroep waren verschillende testresultaten verbeterd. De reactietijd was toegenomen en de bewegingssnelheid was afgenomen. Na 1 jaar werden geen significante verschillen gevonden tussen beide behandelgroepen. Conclusie auteurs: Voor fenytoïne en valproïnezuur zijn bij oudere patiënten slechts kleine effecten gevonden op cognitief functioneren. Voor wat betreft bijwerkingen lijken instabiliteit en slaperigheid vaker voor te komen bij fenytoïne. Bijwerkingen werden niet meer waargenomen na 3 maanden. De auteurs concluderen dat er tussen fenytoïne en valproïnezuur geen significant verschil bestaat in invloed op cognitief functioneren. Beide lijken geen (significante) cognitieve bijwerkingen te hebben.	
Äikiä M et al. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. Epilepsy Res 1992;11:199-203	In een dubbelblinde studie werden 29 patiënten met nieuw gediagnosticeerde epilepsie gerandomiseerd naar behandeling met oxcarbazepine (n = 14) of fenytoïne (n = 15). De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was respectievelijk 33,6 en 32,7 jaar. De gebruikte dosering is onbekend: de dosering werd verhoogd tot een plasmaspiegel was bereikt van 30-120 µmol/l voor 10-hydroxycarbazepine (de actieve metaboliet van oxcarbazepine) en van 40-80 µmol/l voor fenytoïne. Alle patiënten bereikten adequate aanvalscontrole. In verschillende testen werden verbaal geheugen, concentratievermogen en psychomotorische snelheid onderzocht. Na 6 maanden en na 1 jaar werden geen significante neuropsychologische effecten	

	waargenomen en de testcores correleerden niet met de serumconcentraties van de gebruikte geneesmiddelen. Conclusie auteurs: Een eventueel leereffect is niet onderzocht. Mogelijk was bij de onderzochte patiënten een normaal leereffect afwezig. Gebrek aan leereffecten kan een eerste aanwijzing zijn voor een effect van anti-epileptica op cognitief functioneren. Ook zouden de gebruikte neuropsychologische testen ongevoelig kunnen zijn voor kleine veranderingen in cognitie. In dit onderzoek was er geen verschil in cognitieve effecten van oxcarbazepine en fenytoïne bij nieuw gediagnosticeerde epilepsiepatiënten met adequate aanvalscntrole gedurende het eerste behandeljaar.
Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. <i>Epilepsy Res.</i> 1995 Oct;22(2):65-95. Review	In een literatuurstudie naar cognitieve bijwerkingen van anti-epileptica werden 94 Engelstalige publicaties geïncldueerd, waarvan 89 geen overlappende informatie bevatten. In studies die 1 jaar of meer duurden werden geen of slechts kleine effecten op de cognitie gevonden voor carbamazepine, fenytoïne, valproïnezuur en oxcarbazepine. Kinderen die werden behandeld met carbamazepine presteerden zelfs significant beter op psychomotorische variabelen kort na gebruik (piekconcentratie in speeksel). De beïnvloeding van de reactietijd was taakspecifiek. Conclusie auteurs: Wegens een gebrek aan studies van voldoende methodologische kwaliteit is het niet mogelijk een eenduidig antwoord te geven op de vraag of anti-epileptica in therapeutische doseringen cognitieve bijwerkingen hebben. Ook kan op grond van cognitieve effecten geen middel van eerste keus worden aangewezen. De resultaten van de beste studies wijzen erop dat er tussen de anti-epileptica geen zeer grote verschillen in cognitieve effecten bestaan. Er bestaat geen algemeen geaccepteerde methode om de klinische significantie van cognitieve veranderingen vast te stellen. Bij het bepalen van de cognitieve effecten van anti-epileptica moet rekening worden gehouden met andere factoren die het cognitief functioneren beïnvloeden.
Overige literatuur waarnaar wordt verwezen • Rang and Dale's Pharmacology. James Ritter, HP Rang. 2020 Ninth Edition • Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications. Stephen M Stahl. 2021 Fifth Edition. • Baumel IP, Gallagher BB, Mattson RH. Phenylethylmalonamide (PEMA). An important metabolite of primidone. <i>Arch Neurol.</i> 1972 Jul;27(1):34-41. doi: 10.1001/archneur.1972.00490130036005. PMID: 4626105. • Gallagher, Irwin P. Baumel, Richard H. Mattson Metabolic disposition of primidone and its metabolites in epileptic subjects after single and repeated administration <i>Neurology</i> Nov 1972, 22 (11) 1186; DOI: 10.1212/WNL.22.11.1186 • Calzetti S, Findley LJ, Pisani F, Richens A. Phenylethylmalonamide in essential tremor. A double-blind controlled study. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 1981 Oct;44(10):932-4. doi: 10.1136/jnnp.44.10.932. PMID: 7031184; PMCID: PMC491180.	

Classificaties

Bron

Resultaten/ opmerkingen

DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.] Geldt voor de normale therapeutische dosering voor volwassenen bij de hoofdindicatie. Let op: De doseringen van DRUID kunnen afwijken van de gebruikelijke doseringen in Nederland. Advise the patient not to drive. General warnings: - Advise the patient to take the medicine as prescribed by the physician. - Advise the patient not to stop taking the medicine suddenly, and to inform the physician – doctor if he/she should do so. - Advise the patient not to drink alcohol while taking this medication. Essential tremor - Advise the patient not to drive
---	--

1

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Mysoline tabletten 250 mg 4 augustus 2021	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Vanwege het risico op slaperigheid, visusstoornissen en verminderde reactietijd, heeft primidon grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vooral in het begin van de behandeling wordt deelname aan het verkeer ontraden. De epilepsie zelf kan echter een groter probleem vormen voor de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. 4.8 Bijwerkingen Indien bijwerkingen optreden blijven ze bijna altijd beperkt tot het allereerste stadium van behandeling. Sommige patiënten hebben in het begin last van sufheid en lusteloosheid. Visuele stoornissen, nystagmus, duizeligheid, hoofdpijn en ataxie zijn waargenomen. Misselijkheid en braken komen voor. Bij kinderen kunnen zich gedragsstoornissen voordoen in de vorm van hyperactiviteit, geïrriteerdheid, agressie en slaapstoornissen. Bij ouderen wordt agitatie en verwardheid gezien. Acute psychotische reacties komen voor.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	III	21 januari 2022