

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Primidone .....  
250 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte:

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique:
  - Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
  - Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Population pédiatrique:

- soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique:
  - Traitement des épilepsies généralisées: crises cloniques, toniques, tonico-cloniques.
  - Traitement des épilepsies partielles: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par la primidone doit être instauré à la dose la plus faible possible, administrée le soir, afin de minimiser les effets indésirables neurologiques et digestifs susceptibles de survenir au cours des premières semaines de traitement.

Si la première dose est bien tolérée, la dose journalière doit être répartie en 2 prises égales, une le matin et l'autre le soir.

La concentration sérique en primidone est ainsi maintenue au-dessus du seuil thérapeutique pendant toute la journée.

Le traitement doit systématiquement être personnalisé. Chez de nombreux patients, la primidone peut être administrée en monothérapie. Mais, dans certains cas, la primidone doit être associée à d'autres antiépileptiques ou à autre traitement symptomatique.

Chez certains patients, il peut être recommandé d'administrer une dose plus importante lorsque les crises sont plus fréquentes. Par exemple :

- 1) si les crises sont nocturnes, la totalité ou la plus grande partie de la dose journalière peut être administrée le soir ;
- 2) si les crises sont associées à un événement particulier tels que la survenue des règles, une légère augmentation de la dose appropriée est souvent bénéfique.

## **Posologie**

Dose initiale : elle est généralement de 125 mg en une prise unique le soir. Puis tous les 3 jours, la dose journalière est augmentée par paliers de 125 mg jusqu'à ce que le patient reçoive 500 mg par jour. Puis, tous les 3 jours, la dose journalière est augmentée de 250 mg, jusqu'au contrôle des crises ou jusqu'à la dose maximale tolérée qui peut atteindre 1,5 g par jour.

Dose d'entretien :

	Comprimés (250 mg)	Milligrammes
Adultes	3 ? 6	750 ? 1 500

## **Population pédiatrique**

Dose initiale : elle est généralement de 125 mg en une prise unique le soir. Puis tous les 3 jours, la dose journalière est augmentée par paliers de 125 mg jusqu'à ce que le patient reçoive 500 mg par jour. Puis, tous les 3 jours, la dose journalière est augmentée de 125 mg jusqu'au contrôle des crises ou jusqu'à la dose maximale tolérée chez l'enfant.

Dose d'entretien :

	Comprimés (250 mg)	Milligrammes
Enfants de moins de 2 ans	1 ? 2	250 - 500
Enfants de 2 à 5 ans	2 ? 3	500 - 750
Enfants de 6 à 10 ans	3 ? 4	750 ? 1 000
Enfants de plus de 10 ans	3 ? 6	750 ? 1 500

## **Populations particulières :**

Patients insuffisants rénaux

L'élimination rénale de la primidone étant réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la surveillance des paramètres biologiques.

### Patients insuffisants hépatiques

Le métabolisme hépatique de la primidone étant réduit chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la surveillance des paramètres biologiques.

### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés avant administration.

## 4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes:

- Hypersensibilité à la substance active primidone, au phénobarbital ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Porphyrie aiguë intermittente.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- En association avec l'acide cholique.
- En association avec le millepertuis.
- En association avec le voriconazole.
- En association avec le cobicistat.
- En association avec le daclatasvir.
- En association avec le dasabuvir.
- En association avec le délamanide.
- En association avec le grazoprévir + elbasvir.
- En association avec l'isavuconazole.
- En association avec le lédipasvir.
- En association avec la lurasidone.
- En association avec l'oxybate de sodium.
- En association avec l'ombitasvir + paritaprévir.
- En association avec la rilpivirine.

- En association avec le télaprévir.
- En association avec le velpatasvir.
- En association avec le sofosbuvir.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Mises en garde spéciales**

La primidone n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées.

En raison de son effet sédatif, il est recommandé d'instaurer le traitement par la primidone à la dose la plus faible, administrée le soir, en augmentant progressivement la dose (voir rubrique 4.2).

Ce médicament doit être administré avec prudence et la posologie pourra être réduite chez les enfants, le sujet âgé, les patients en mauvais état général ou présentant une insuffisance rénale, hépatique ou respiratoire.

##### **Crises aggravées**

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, dans de rares cas, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne la primidone, les causes de ces aggravations peuvent être: un choix de médicament mal approprié vis à vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

##### **Arrêt brutal du traitement**

L'arrêt brutal d'un traitement à dose antiépileptique efficace peut entraîner des crises convulsives et un état de mal, surtout en cas d'alcoolisme surajouté.

La primidone exerce un puissant effet dépresseur du SNC. Elle est partiellement métabolisée en phénobarbital. Après une administration prolongée, il existe un risque de tolérance, de dépendance et de syndrome de sevrage suite à un arrêt brutal du traitement (voir rubrique 4.8).

##### **Préventions des carences vitaminiques**

La primidone peut également perturber le métabolisme de la vitamine D et prédisposer le patient au développement d'une pathologie osseuse. Une supplémentation en vitamine D peut être nécessaire lors d'un traitement prolongé par la primidone (voir rubrique 4.8).

Une anémie mégaloblastique peut se développer et nécessiter l'arrêt du traitement par la primidone. Cette affection peut répondre à l'administration d'acide folique et/ou de vitamine B12 (voir rubrique 4.8).

##### **Risque suicidaire**

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la primidone.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue

d'idées et de comportements suicidaires.

### Réactions cutanées graves

Des cas de réactions cutanées pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées sous primidone.

Les patients doivent être avertis des signes et symptômes de ces affections et être étroitement surveillés en cas de survenue de réactions cutanées.

Le risque de SJS, de NET ou DRESS est le plus important au cours des premières semaines de traitement.

Si des signes et symptômes de SJS, de NET ou DRESS (par exemple : éruption cutanée évolutive, souvent avec des bulles ou des lésions des muqueuses) sont présents, le traitement par la primidone doit être interrompu.

Un diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspect conduit à de meilleurs résultats dans la prise en charge du SJS, de la NET et DRESS. Un arrêt précoce est associé à un meilleur pronostic.

Si un patient développe un SJS, une NET ou un DRESS sous primidone (ou phénobarbital), la primidone ne doit jamais être réinstaurée chez ce patient (voir rubrique 4.8).

### Femmes en âge de procréer et femmes enceintes

La primidone est largement métabolisée en phénobarbital. Par conséquent, les mises en garde spéciales ayant trait au phénobarbital doivent être prises en compte.

En cas d'administration pendant la grossesse, le phénobarbital peut avoir des effets nocifs sur le fœtus. L'exposition prénatale au phénobarbital peut multiplier par environ 2 ou 3 fois le risque de malformations congénitales (voir rubrique 4.6).

La primidone ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf si le bénéfice potentiel est jugé supérieur aux risques, après évaluation des autres options thérapeutiques appropriées. Les femmes en âge de procréer doivent être complètement informées du risque potentiel pour le fœtus si elles prennent du phénobarbital pendant la grossesse.

Un test de grossesse pour exclure une grossesse doit être envisagé avant de commencer le traitement par la primidone chez les femmes en âge de procréer.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant le traitement et pendant 2 mois après la dernière prise. Suite à une induction enzymatique, le phénobarbital peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes contraceptives (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Il convient de conseiller aux femmes qui envisagent une grossesse de consulter leur médecin au préalable afin de pouvoir bénéficier de conseils adéquats et de discuter d'autres options thérapeutiques appropriées avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer de contacter immédiatement leur médecin en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse pendant le traitement par primidone.

### **Précautions d'emploi**

La primidone, comme le phénobarbital, est inducteur enzymatique et est ainsi susceptible de réduire l'efficacité de certains médicaments par accélération progressive du métabolisme ([voir](#)

#### [rubrique 4.5](#)).

La prise concomitante de ce médicament avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool, avec les estroprogestatifs et progestatifs contraceptifs, avec les inhibiteurs de tyrosine kinase métabolisés, avec l'abiratérone, l'apixaban, l'aprépitant, , la bédaquiline, le bocéprévir, le bosentan, la cyprotérone (dans son utilisation comme contraceptif hormonal), le dabigatran, le dolutégravir (en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase), la dronédarone, l'eribuline, les estroprogestatifs contraceptifs, le fentanyl, l'idélalisib, l'ifosfamide, les inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés, l'irinotécan, l'itraconazole, l'ivacaftor, le macitentan, la miansérine, la nimodipine, l'olaparib, l'osimertinib, l'oxycodone, le praziquantel, les progestatifs contraceptifs, la quétiapine, la ranolazine, le régorafénib, le rivaroxaban, la sertraline, le siméprévir, le tacrolimus, la télithromycine, le ténofovir alafénamide, le ticagrelor, l'ulipristal, le vémurafénib ou le vismodégib est déconseillée ([voir rubrique 4.5](#)).

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### Inducteurs enzymatiques

Certains médicaments ont la propriété d'activer considérablement certaines voies métaboliques hépatiques par induction enzymatique. Associés à des médicaments fortement métabolisés au niveau du foie, ils sont, de ce fait, en mesure d'en modifier les concentrations plasmatiques. Il peut s'ensuivre, dans la majorité des cas, une moindre activité des médicaments associés à l'inducteur, voire la formation de métabolites toxiques.

##### Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

#### **Associations contre-indiquées**

- Acide cholique

Effet antagoniste du barbiturique.

- Cobicistat

Risque de diminution de l'efficacité du cobicistat par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Daclatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Dasabuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par l'inducteur.

- Délamanid

Diminution des concentrations plasmatiques de délamanid par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Grazoprevir + Elbasvir

Risque de diminution des concentrations de grazoprévir et d'elbasvir par l'inducteur, avec possible retentissement sur l'efficacité.

- Isavuconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Lédipasvir

Diminution importante des concentrations plasmatiques du lédirasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique.

- Lurasidone

Diminution des concentrations plasmatiques de la lurasidone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

- Ombitasvir + Paritaprévir

Diminution des concentrations plasmatiques de la bithérapie par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Oxybate de sodium

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

- Rilpivirine

Diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Sofosbuvir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par l'inducteur.

- Télaprévir

Risque de diminution très importante des concentrations de télaprévir.

- Velpatasvir

Diminution des concentrations plasmatiques de velpatasvir par l'inducteur, avec possible retentissement sur l'efficacité

- Voriconazole

Risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

### **Associations déconseillées**

- Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la primidone. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

- Abiratérone

Diminution notable des concentrations plasmatiques de l'abiratérone, avec risque de moindre efficacité.

- Apixaban

Diminution des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

- Aprémilast

Diminution des concentrations plasmatiques d'aprémilast par diminution de son métabolisme par l'inducteur.

- Aprépitant

Risque de diminution très importante des concentrations d'aprépitant.

- Bédaquiline

Diminution des concentrations plasmatiques de bédaquiline par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Bocéprévir

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bocéprévir.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

- Bosentan

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de bosentan.

- Cyprotérone (dans son utilisation comme contraceptif hormonal)

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone. Utiliser de préférence une autre méthode de contraception en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

- Dabigatran

Diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

- Dolutégravir, en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase

Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Dronédarone

Diminution importante des concentrations de dronédarone par augmentation de son métabolisme, sans modification notable du métabolite actif.

- Eribuline

Risque de diminution des concentrations plasmatiques d'éribuline par l'inducteur.

- Estro-progestatifs contraceptifs

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

- Fentanyl

Diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant.

Préférer un autre morphinique.

- Idélalisib

Diminution des concentrations plasmatiques d'idélalisib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique

- Ifosfamide

Risque de majoration de la neurotoxicité de l'ifosfamide par augmentation du métabolisme hépatique par la primidone.

- Inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'inhibiteur de tyrosine kinase, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Irinotécan

Diminution probable des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, avec risque d'échec du traitement cytotoxique.

- Itraconazole

Diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Ivacaftor

Diminution importante des concentrations de l'ivacaftor, avec risque de perte d'efficacité.

- Macitentan

Diminution des concentrations plasmatiques de macitentan par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Miansérine

Risque d'inefficacité de la miansérine.

- Nimodipine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

- Olaparib

Diminution, éventuellement très importante selon l'inducteur, des concentrations plasmatiques de l'olaparib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Osimertinib

Diminution des concentrations plasmatiques de l'osimertinib par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec possible retentissement sur l'efficacité.

- Oxycodone

Diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

Adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone.

- Praziquantel

Diminution très importante des concentrations plasmatiques du praziquantel, avec risque d'échec du traitement, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Progestatifs contraceptifs

Diminution de l'efficacité contraceptive du contraceptif hormonal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

- Quétiapine

Diminution très importante des concentrations plasmatiques de quétiapine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur, avec risque d'inefficacité.

- Ranolazine

Risque de diminution importante des concentrations de ranolazine.

- Régorafénib

Diminution des concentrations plasmatiques de régorafénib par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Rivaroxaban

Diminution des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

- Sertraline

Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.

- Siméprévir

Diminution des concentrations plasmatiques de simeprévir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Tacrolimus

Hyperkaliémie essentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).

Eviter cette association sauf s'il existe une hypokaliémie préalable.

- Télithromycine

Diminution des concentrations plasmatiques de la télithromycine, avec risque d'échec du traitement anti-infectieux, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Ténofovir Alafénamide

Diminution des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide par diminution de son absorption par l'inducteur.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

- Ticagrelor

Diminution importante des concentrations plasmatiques de ticagrelor par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur enzymatique, avec risque de diminution de l'effet thérapeutique.

- Ulipristal

Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Préférer une alternative thérapeutique peu ou pas métabolisée.

- Vémurafénib

Risque de diminution des concentrations du vémurafénib, avec moindre efficacité.

- Vismodégib

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de vismodegib par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

### **Associations faisant l'objet des précautions d'emploi**

- Acide valproïque et, par extrapolation, valpromide

Augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie.

Surveillance clinique et biologique régulière.

- Afatinib

Diminution des concentrations plasmatiques de l'afatinib par augmentation de son métabolisme par la primidone.

Surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après leur arrêt.

- Albendazole

Diminution importante des concentrations plasmatiques de l'albendazole et de son métabolite actif par l'inducteur, avec risque de baisse de son efficacité.

Surveillance clinique de la réponse thérapeutique et adaptation éventuelle de la posologie de l'albendazole pendant le traitement avec l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

- Androgènes

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de l'androgène et par conséquent de son efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et biologique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

- Antagonistes des canaux calciques

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'anticonvulsivant et après son arrêt.

- Antiarythmiques de classe IA

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'antiarythmique par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique, ECG et contrôle des concentrations plasmatiques; si besoin, adaptation de la posologie de l'antiarythmique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

- Antivitamines K

Diminution (ou, rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'antivitamine K par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la primidone et 8 jours après son arrêt.

- Aripiprazole

Diminution des concentrations plasmatiques de l'aripiprazole.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'aripiprazole pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

- Bazédoxifène

Diminution des concentrations plasmatiques de bazédoxifène par l'inducteur.

Surveillance clinique, et notamment signes éventuels évocateurs d'une perte d'efficacité (saignements).

- Cyprotérone (dans ses indications comme anti-androgène)

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la cyprotérone pendant l'association et après son arrêt.

- Déférasirox

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de déférasirox.

Surveiller la ferritinémie pendant et après le traitement par l'inducteur enzymatique. Si besoin, adaptation de la posologie de déférasirox.

- Disopyramide

Risque de diminution des concentrations du disopyramide par l'inducteur.

Surveillance clinique et éventuellement adaptation de la posologie du disopyramide pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur

- Dolutégravir, en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase

Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

Adaptation de la posologie de dolutégravir à 50 mg 2 fois par jour pendant l'association et une semaine après son arrêt.

- Doxycycline

Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.

- Estrogènes non contraceptifs

Diminution de l'efficacité de l'estrogène.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.

- Felbamate

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du felbamate et augmentation des concentrations plasmatiques de la primidone, avec risque de surdosage.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénobarbital avec adaptation de la posologie si besoin.

- Folates

Diminution des concentrations plasmatiques de la primidone, par augmentation de son métabolisme dont les folates représentent un des cofacteurs.

Surveillance clinique, contrôle des concentrations plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de la primidone pendant la supplémentation folique et après son arrêt.

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone) et minéralocorticoïdes

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique par l'inducteur : les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

- Hormones thyroïdiennes

Risque d'hypothyroïdie clinique chez les patients hypothyroïdiens, par augmentation du métabolisme de la T3 et de la T4.

Surveillance des concentrations sériques de T3 et de T4 et adaptation, si besoin, de la posologie des hormones thyroïdiennes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

- Hydrocortisone

Risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme); les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation.

Surveillance clinique et biologique; adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique.

- Immunosuppresseurs

Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunodépresseur par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Augmentation de la posologie de l'immunodépresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.

- Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Risque de baisse de l'efficacité de l'inhibiteur de protéases par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

- Ivabradine

Risque de diminution de l'efficacité de l'ivabradine, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'ivabradine pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.

- Levonorgestrel, utilisé dans l'indication contraception d'urgence

Diminution des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel, avec risque d'inefficacité.

En cas de prise d'un médicament inducteur dans les 4 dernières semaines, l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale (DIU au cuivre) devrait s'envisager.

Si ce n'est pas possible, le doublement de la dose de lévonorgestrel est une autre option.

- Maraviroc

En l'absence de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, diminution des concentrations de maraviroc par l'inducteur.

La dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour dans cette situation.

- Méthadone

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique.

Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).

- Métronidazole

Diminution des concentrations plasmatiques du métronidazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de métronidazole pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

- Montelukast

Risque de baisse de l'efficacité du montélukast par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antiasthmatique pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

- Posaconazole

Diminution des concentrations et de l'efficacité du posaconazole.

Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques du posaconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.

- Progestatifs non contraceptifs associés ou non à un estrogène

Diminution de l'efficacité du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'inducteur et après son arrêt.

- Propafénone

Diminution des concentrations plasmatiques de la propafénone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la propafénone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur.

- Quinine

Risque de perte de l'efficacité de la quinine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

- Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique par le stiripentol.

Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, de l'anticonvulsivant associé au stiripentol et adaptation éventuelle de sa posologie.

- Théophylline et par extrapolation, aminophylline

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la théophylline par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et, si besoin, de la théophyllinémie. Adaptation éventuelle de la posologie de la théophylline pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

- Tiagabine

Diminution des concentrations plasmatiques de la tiagabine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Une augmentation de la posologie de tiagabine peut s'avérer nécessaire en cas d'association à un anticonvulsivant inducteur enzymatique.

- Vitamine D

Diminution des concentrations de vitamine D plus marquée qu'en l'absence d'inducteur.

Dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire.

- Vortioxétine

Diminution des concentrations plasmatiques de la vortioxétine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la vortioxétine pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

### **Associations à prendre en compte**

- Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- Bêta-bloquants (métoprolol, propranolol)

Diminution des concentrations plasmatiques de ces bêtabloquants avec réduction de leurs effets cliniques (accélération de leur métabolisme hépatique).

- Benzodiazépines et apparentés

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

- Bortezomib

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

- Carbazitaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

- Carbamazépine

Diminution progressive des concentrations plasmatiques de carbamazépine et de son métabolite actif sans modification apparente de l'efficacité anticomitiale.

Prudence quant à l'interprétation des concentrations plasmatiques.

- Docétaxel

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

- Lamotrigine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques et d'augmentation des concentrations plasmatique en métabolites, en raison d'une augmentation du métabolisme induite par la primidone.

Surveillance clinique et biologique et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de la primidone.

- Métoprolol

Diminution des concentrations plasmatiques du métoprolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).

- Midazolam

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du midazolam par l'anticonvulsivant.

- Morphiniques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

- Oxcarbazépine

- 1) Risque de diminution des concentrations plasmatiques de primidone (par augmentation du métabolisme induite par l'oxcarbazépine).
  - 2) Risque de diminution des concentrations plasmatiques d'oxcarbazépine (par augmentation du métabolisme induite par la primidone).
- Surveillance clinique et biologique et adaptation de la posologie de l'oxcarbazépine/la primidone.

- Pérampanel

Diminution importante (jusqu'aux deux-tiers) des concentrations de pérampanel.

- Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne)

1. En cas de traitement antérieur par la primidone et adjonction de phénytoïne, augmentation des concentrations plasmatiques de la primidone pouvant entraîner des signes toxiques (inhibition du métabolisme par compétition).
2. En cas de traitement antérieur par la phénytoïne et adjonction de la primidone, variations imprévisibles:
  - a) les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont le plus souvent diminuées (augmentation du métabolisme) sans que cette diminution affecte défavorablement l'activité anticonvulsivante. A l'arrêt de primidone, possibilité d'effets toxiques de la phénytoïne;
  - b) il peut arriver que les concentrations de phénytoïne soient augmentées (inhibition du métabolisme par compétition).

- Procarbazine

Augmentation des réactions d'hypersensibilité (hyperéosinophilie, rash) par augmentation du métabolisme de la procarbazine par l'inducteur.

- Propranolol

Diminution des concentrations plasmatiques du propranolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).

- Zonisamide

Risque de diminution des concentrations plasmatiques en raison d'une augmentation du métabolisme induite par la primidone.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt de la primidone.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Femmes en âge de procréer / Contraception**

La primidone est largement métabolisée en phénobarbital. Le phénobarbital ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf si le bénéfice potentiel est jugé supérieur aux risques, après évaluation attentive des autres options thérapeutiques appropriées.

Un test de grossesse pour exclure une grossesse doit être envisagé avant de commencer le traitement par MYSOLINE chez les femmes en âge de procréer.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant le traitement et pendant 2 mois après la dernière prise. Suite à une induction enzymatique, le phénobarbital peut entraîner un échec de l'effet thérapeutique des contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et/ou de la progestérone. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées et comprendre le risque d'effet nocif potentiel pour le fœtus associé à l'utilisation de phénobarbital (principal métabolite de la primidone) pendant la grossesse et l'importance de la planification d'une grossesse.

Il convient de conseiller aux femmes qui envisagent une grossesse de consulter leur médecin au préalable afin de pouvoir bénéficier d'un avis médical spécialisé et de discuter d'autres options thérapeutiques appropriées avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Le traitement antiépileptique doit être régulièrement réévalué, surtout lorsqu'une femme prévoit une grossesse.

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer de contacter immédiatement leur médecin en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse pendant le traitement par primidone.

## **Grossesse**

Risques liés aux médicaments antiépileptiques en général

Un avis médical spécialisé sur les risques potentiels pour le fœtus, liés aux crises convulsives ainsi qu'au traitement antiépileptique, doit être donné à toutes les femmes en âge de procréer qui prennent un traitement antiépileptique, et particulièrement aux femmes qui planifient une grossesse et à celles qui sont enceintes.

Il faut éviter d'arrêter brusquement un traitement antiépileptique car cela peut entraîner des crises convulsives avec des conséquences graves pour la femme et l'enfant à naître.

Dans la mesure du possible, une monothérapie est préférable pour traiter l'épilepsie pendant la grossesse, car un traitement par plusieurs antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie, en fonction de l'association d'antiépileptiques.

Risques liés à la primidone et au phénobarbital, son principal métabolite

Le phénobarbital (principal métabolite de la primidone) traverse le placenta. Des études animales (données bibliographiques) ont montré une toxicité pour la reproduction chez les rongeurs (voir rubrique 5.3).

Les données issues de méta-analyses et d'études observationnelles ont montré un risque de malformations majeures environ 2 à 3 fois plus élevé que le risque de base de malformations majeures dans la population générale (qui est de 2 à 3 %). Le risque est dose-dépendant ; cependant, aucune dose ne s'est avérée dépourvue de risque. La monothérapie par phénobarbital) est associée à une augmentation du risque de malformations congénitales majeures, notamment de fentes labiales et palatines, et de malformations cardiovasculaires. D'autres malformations impliquant divers systèmes corporels ont également été signalées : notamment des cas d'hypospadias, de dysmorphies faciales, d'effets sur le tube neural, de dysmorphies cranio-faciales (microcéphalie) et d'anomalies digitales.

Les données d'une étude de registre suggèrent une augmentation du risque de nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel ou avec une diminution de la taille corporelle, par rapport à une monothérapie par lamotrigine.

Des troubles du développement neurologique ont été rapportés chez des enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse. Les études relatives au risque de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés au phénobarbital pendant la grossesse sont contradictoires, et un risque ne peut être exclu. Des études précliniques ont également rapporté des effets indésirables sur le développement neurologique (voir rubrique 5.3).

La primidone ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel est jugé supérieur aux risques, après évaluation des autres options thérapeutiques appropriées.

Après réévaluation du traitement par primidone, si aucune autre option thérapeutique ne convient, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible de primidone. La femme doit être complètement informée des risques liés à l'utilisation de la primidone pendant la grossesse et comprendre ces risques.

En cas d'utilisation au cours du troisième trimestre de la grossesse, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez le nouveau-né, notamment une sédation, une hypotonie et un trouble de la succion.

Les patientes traitées par primidone doivent recevoir un supplément adéquat en acide folique avant la conception et pendant la grossesse.

Avant l'accouchement / Chez le nouveau-né :

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques peuvent parfois provoquer chez le nouveau-né de mère traitée :

- un syndrome hémorragique pouvant survenir lors de l'accouchement ou dans les premiers jours de vie. Une prévention par la vitamine K<sub>1</sub> per os chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et l'administration de vitamine K1 par voie parentérale (IM ou IV lente) à la naissance, chez le nouveau-né, semblent efficaces. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.
- des perturbations du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, qu'une supplémentation de la mère en vitamine D au cours du 3ème trimestre semble pouvoir prévenir.
- des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né par ce médicament, notamment une sédation, une hypotonie et une mauvaise succion.
- rarement : un syndrome de sevrage modéré (mouvements anormaux, succion inefficace).

Suivi post-natal / Chez l'enfant :

En cas d'exposition pendant la grossesse, un suivi rapproché du développement neurocomportemental de l'enfant est à instaurer et une prise en charge adaptée doit être mise en place au plus tôt en cas de nécessité.

## **Allaitement**

Déconseillé, car possibilité de sédation pouvant entraîner des difficultés de succion à l'origine d'une mauvaise courbe pondérale dans la période immédiatement néonatale.

## **Fertilité**

Chez la souris, la primidone a entraîné une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux et de la durée des cycles ?straux (voir rubrique 5.3).

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison du risque de somnolence, de troubles de la vision et d'allongement du temps de réaction, la primidone a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

En début de traitement, les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, vertiges et ataxie ; ils peuvent disparaître avec le maintien du traitement et/ou une réduction de la posologie.

Une réaction idiosyncrasique peut parfois survenir et entraîner des troubles de la vision, nausées, céphalées, vertiges, vomissements, un nystagmus et une ataxie ; ces symptômes sont généralement transitoires, même lorsqu'ils sont sévères. En cas de forme aiguë et grave, le traitement doit être arrêté.

La classification des effets indésirables observés en fonction de leur fréquence est la suivante: très rare (<1/ 10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Anémie mégaloblastique*, leucopénie, thrombopénie, lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité : réactions multisytémiques, souvent accompagnées de fièvre, éruption cutanée, hyperéosinophilie et atteinte hépatique
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires**, réactions psychotiques, hallucination, état confusionnel, troubles de la libido, dépendance (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Somnolence, apathie, ataxie, troubles de la vision, nystagmus, céphalées, troubles de l'équilibre, sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Réactions allergiques touchant en particulier la peau pouvant inclure des éruptions maculopapuleuses, morbilliformes ou scarlatiniformes, Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir Rubrique 4.4), Pruirit.
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, éruption de type lupus
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	Arthralgies, maladie de Dupuytren, ostéomalacie***, diminution de la densité minérale osseuse, ostéopénie, ostéoporose et fractures traités au long court par MYSOLINE
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Anorexie, fatigue, irritabilité
Investigations	Fréquence indéterminée	Élévation des enzymes hépatiques****, dont la gamma-glutamyl transférase (gamma GT) et la phosphatase alcaline

\* La primidone peut entraîner une anémie mégaloblastique requérant l'arrêt du traitement. Ces symptômes peuvent répondre à un traitement par l'acide folique et/ou la vitamine B12 (voir rubrique 4.4).

\*\* Voir rubrique 4.4

\*\*\* Une supplémentation en vitamine D peut être nécessaire en cas de traitement prolongé par la primidone, car le catabolisme de la vitamine D peut être accru. Le mécanisme par lequel la primidone perturbe le métabolisme osseux n'a pas été identifié (voir rubrique 4.4).

\*\*\*\* L'élévation des enzymes hépatiques, liée au caractère inducteur enzymatique de la primidone, est en règle générale sans signification clinique.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

#### **4.9. Surdosage**

La primidone est partiellement métabolisée en phénobarbital. Son surdosage entraîne des degrés variables de dépression du SNC qui en fonction de la dose ingérée, peuvent inclure ataxie, troubles de la conscience, dépression respiratoire et coma.

Une cristallurie peut survenir en cas de surdosage et peut être une aide au diagnostic lorsqu'un surdosage à la primidone est suspecté.

Il n'y a pas d'antidote spécifique.

Selon la sévérité de l'intoxication, le traitement inclura entre autres, un lavage gastrique, l'administration de charbon actif, l'administration de liquides intraveineux, une diurèse alcaline forcée (pour obtenir une urine à pH 8.0) et un traitement symptomatique.

Lors de cas très graves, une hémoperfusion (si le patient est en hypotension) ou une hémodialyse sont efficaces.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : ANTIEPILEPTIQUES (barbituriques et dérivés). Code ATC: N03AA03.**

L'activité de ce médicament s'explique par les propriétés antiépileptiques de trois substances actives, la primidone elle-même et ses deux principaux métabolites (phénobarbital et phényl-éthyl-malondiamide).

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

##### **Absorption**

La primidone est rapidement absorbée par le tube digestif, le pic de concentration plasmatique étant atteint environ 3 heures après l'ingestion. Après administration par voie orale, la biodisponibilité de la primidone est supérieure à 75%.

##### **Distribution**

La primidone est bien distribuée dans tous les organes et tissus : elle traverse les barrières hémato-encéphalique et placentaire, et est excrétée dans le lait maternel (voir rubrique 4.6). La primidone ne se lie que partiellement aux protéines plasmatiques (à environ 35 %) en raison de ses propriétés physico-chimiques.

##### **Biotransformation**

La primidone est partiellement métabolisée dans le foie en deux métabolites, le phénobarbital et le phényl-éthyl-malondiamide (PEMA), dotés d'une action antiépileptique.

##### **Élimination**

La demi-vie d'élimination de la primidone est d'environ 10 heures, mais elle est très variable avec un intervalle de 4-22 heures, en raison de la capacité de son métabolite principal, le phénobarbital, à induire les enzymes hépatiques. Cette demi-vie est bien plus courte que celle du phénobarbital (50 à 160 heures) et de la PEMA (17 à 36 heures).

L'élimination de la primidone se fait par voie urinaire, principalement sous forme inchangée (environ 40%) et sous forme de PEMA (28%).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité après administration répétée

Chez la souris mâle et femelle à partir de 800 mg/kg per os pendant 14 jours, il est noté une posture anormale, une ataxie et une léthargie. Ces mêmes effets sont observés chez le rat à partir de 500 mg/kg, ou lors d'administration plus longue chez la souris.

Dans des études de 14 semaines conduites à des doses allant jusqu'à 1100 mg/kg chez la souris et 400 mg/kg chez le rat per os, une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires est observée. Des ataxies et léthargies sont observées chez la souris à la plus forte dose. Chez le rat mâle, une néphropathie chronique est également observée à partir de 100 mg/kg.

Lors d'études conduites chez des chiens ayant reçu pendant 6 mois des doses allant jusqu'à 165 mg/kg, une hypertrophie hépatocellulaire a été observée.

#### Génotoxicité

Le produit est mutagène dans le test d'Ames pour une seule souche (TA1535) en absence d'activation métabolite. Le test sur les chromosomes de cellules de mammifères s'est révélé négatif.

#### Carcinogénicité

Une étude de cancérogenèse menée chez la souris sur une période de 2 ans a permis d'identifier une incidence accrue de tumeurs hépatocellulaires et d'adénomes thyroïdiens.

Les résultats observés chez le rat pour une durée d'administration similaire (adénomes/carcinomes thyroïdiens et rénaux) sont équivoques.

#### Toxicité sur la reproduction

Des études publiées ont rapporté des effets tératogènes (anomalies morphologiques) chez des rongeurs exposés au phénobarbital (principal métabolite de la primidone). La fente palatine est systématiquement signalée dans toutes les études précliniques, mais d'autres malformations sont également signalées (notamment hernie ombilicale, spina bifida, exencéphalie, exomphale avec des côtes fusionnées) dans des études ou des espèces uniques.

En outre, bien que les données des études publiées soient contradictoires, le phénobarbital administré à des rats ou des souris pendant la gestation ou la période postnatale précoce a été associé à des effets indésirables sur le développement neurologique, notamment des altérations de l'activité locomotrice, de la cognition et des modes d'apprentissage.

Chez la souris, une augmentation de l'incidence des anomalies de la tête des spermatozoïdes et un allongement de la durée du cycle ?stral ont été rapportés après respectivement 5 jours et 14 semaines de traitement. Des études conduites par administration orale de primidone au cours de la gestation ont mis en évidence un effet embryo-foetolétal chez la souris et le rat à des doses supérieures ou égales à 90 mg/kg/jour, et un effet tératogène chez la souris (notamment fentes palatines) à des doses supérieures ou égales à 25 mg/kg/jour. Chez le rat, des effets délétères sur le développement neurocomportemental (apprentissage, mémorisation) sont rapportés dans la littérature après exposition in utero à des doses supérieures ou égales à 40 mg/kg/jour.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Povidone, gélatine, carmellose calcique, stéarate de magnésium, acide stéarique.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

50 ou 200 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium).

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**SERB**

40, avenue George V

75008 Paris

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 306 982 5 9: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 34009 306 981 9 8: 200 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

## Liste II