

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mysoline 250 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250 mg de primidone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimé rond, blanc biconvexe sécable sur une face et plat sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mysoline est un anticonvulsivant qui peut être administré en cas de "grand mal" et d'épilepsie psychomotrice, lors de crises focales ou jacksoniennes et pour le contrôle de contractions myocloniques et de crises akinétiques.

Mysoline peut être utilisée comme thérapie adjuvante en cas de "petit mal", associé à d'autres types d'épilepsies.

4.2 Posologie et mode d'administration

La réaction d'un patient à une dose donnée peut très souvent être différente de celle d'un autre patient. Le traitement doit donc être institué sur des bases individuelles.

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 quotidienne 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.

Patients traités par d'autres anticonvulsivants

Lorsque les crises sont insuffisamment contrôlées par d'autres anticonvulsivants ou si des effets indésirables gênants surviennent, Mysoline peut être utilisée afin de compléter le traitement existant ou de le remplacer (voir section 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Il faut dans un premier temps administrer Mysoline en doses progressivement augmentées en plus du traitement déjà instauré.

Lorsque l'on obtient un résultat satisfaisant et que l'on donne déjà au moins la moitié de la dose requise de Mysoline, on peut essayer d'abandonner le traitement précédent.

Ceci se fera toujours de manière progressive sur une période d'au moins 2 semaines durant laquelle la dose de Mysoline pourra être augmentée afin de continuer à contrôler les crises.

Le traitement précédent ne peut jamais être interrompu trop brusquement afin d'éviter l'apparition d'un état de mal épileptique.

Lorsque l'on doit interrompre le traitement par Mysoline ou le remplacer par une autre médication, la posologie doit être progressivement réduite afin d'éviter une augmentation du nombre de crises. La période de réduction de la dose peut durer jusqu'à 3 semaines en fonction de la dose administrée et de l'état du patient. Une thérapie substitutive progressive peut éventuellement être instaurée, proportionnellement à la réduction de la dose de Mysoline. En cas de réapparition d'accès épileptiques, il convient d'augmenter la dose (voir aussi section 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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.

- Chez l'adulte :

Dose initiale : elle est généralement de 125 mg (un demi comprimé de 250 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 (un demi comprimé de 250 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 9 ans	3 – 4	750 – 1 000
Enfants de plus de 9 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

Dans de nombreux cas, il sera possible d'administrer Mysoline seule; dans certains cas, Mysoline devra être associée à d'autres anticonvulsivants ou à un traitement de support.

Mysoline s'administre par voie orale.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, au phénobarbital ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Chez les patients atteints de porphyrie intermittente aiguë,

En raison d'interactions médicamenteuses (induction du CYP450), l'association de la primidone avec les médicaments suivants est contre-indiquée (voir rubrique 4.5) :

- Certains antifongiques (voriconazole, isavuconazole),
- Certains antiviraux (cobicistat, daclatasvir, dasabuvir, lédipasvir, nelfinavir, l'ombitasvir +paritaprévir, rilpivirine, télaprévir, sofosbuvir),
- Autres (lurasidone, délamanide, acide cholique, millepertuis),

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

La primidone n'est pas efficace dans les absences épileptiques 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).

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement 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.

L'arrêt de la primidone, son remplacement par un autre antiépileptique ou sa prise en remplacement d'un autre antiépileptique doit se faire progressivement afin d'éviter une augmentation de la fréquence des crises.

L'utilisation prolongée est associée à un risque de tolérance et de dépendance au médicament.

Afin d'éviter les symptômes de sevrage, comme les crises convulsives généralisées et un état de mal épileptique, le traitement devra être interrompu progressivement.

On ne peut jamais interrompre brusquement un traitement, au risque de voir survenir des crises convulsives et un état de mal épileptique, surtout en cas d'alcoolisme surajouté.

Ce médicament doit être administré avec prudence et une réduction de la dose peut être souhaitable lors de l'administration à des enfants, à des personnes âgées ou à des patients dont la fonction rénale, hépatique ou respiratoire est perturbée.

La primidone (Mysoline) est un puissant dépresseur du SNC, elle est partiellement métabolisée en phénobarbital. Lors d'une administration prolongée, il existe un risque de tolérance, de dépendance et une réaction de sevrage à la suite d'un arrêt brusque du traitement.

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).

Comme pour la phénytoïne et le phénobarbital, une anémie mégaloblastique peut exceptionnellement 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).

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour Mysoline.

Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (et aides-soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.

Réactions dermatologiques sévères

Des réactions dermatologiques pouvant engager le pronostic vital du patient comme le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), des nécrolyses épidermiques toxiques (appelées également syndrome de Lyell), et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées avec Mysoline.

Les patients devront être informés des signes et symptômes et devront surveiller étroitement toute réaction cutanée. Le risque de survenue de SJS, de syndrome de Lyell ou DRESS est plus élevé durant les premières semaines de traitement.

Si des signes ou symptômes évocateurs d'un SJS, d'un syndrome de Lyell ou DRESS apparaissent (par exemple éruption cutanée progressive, souvent associée à des bulles ou à des lésions des muqueuses), Mysoline doit être arrêté immédiatement.

Les meilleurs résultats lors de la prise en charge d'un SJS, d'un syndrome de Lyell et DRESS sont liés à un diagnostic précoce et à un arrêt immédiat du médicament suspecté. L'arrêt précoce du médicament est associé à un meilleur pronostic.

Si le patient a développé un SJS, un syndrome de Lyell ou un DRESS sous primidone (ou sous phénobarbital), la primidone ou le phénobarbital ne devra plus être réintroduite chez ce patient, et ce tout au long de sa vie (voir rubrique 4.8).

Femmes en âge de procréer

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, 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 primidone 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).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La primidone, tout comme le métabolite principal « le phénobarbital », sont métabolisés par les isoenzymes CYP450 (principalement le CYP3A4). La primidone est ainsi la cause et l'objet de plusieurs interactions pharmacocinétiques.

La primidone et son métabolite « le phénobarbital » sont de puissants inducteurs des isoenzymes CYP (sur tout le CYP3A4) et sont ainsi susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont fortement métabolisés par ces enzymes et potentiellement réduire leur efficacité.

Associations contre-indiquées (Voir rubrique 4.3)

- Risque de diminution des concentrations plasmatiques de primidone et risque de manque d'efficacité.
 - Millepertuis
- Risque de baisse des concentrations plasmatiques en raison d'une augmentation du métabolisme provoquée par la primidone.
 - Antiviraux : Cobicistat, Daclatasvir, Dasabuvir, Lédipasvir, Nelfinavir, Ombitasvir+Paritaprévir, Rilpivirine, Télaprévir, Sofosbuvir
 - Agents antifongiques : Voriconazole, Isavuconazole
 - Médicaments agissant sur le système nerveux (hors antiépileptiques) : Lurasidone
 - Agents anti-infectieux: Délamanide

Associations déconseillées

- Risque de baisse des concentrations plasmatiques en raison d'une augmentation du métabolisme provoquée par la primidone.
 - Médicaments agissant sur le système nerveux (hors antiépileptiques) : Miansérine, Oxycodone, Quétiapine, Sertraline
 - Agents anti-infectieux : Télithromycine, Bédaquiline

- Agents antinéoplasiques : Inhibiteurs de la tyrosine kinase (Axitinib, Bosutinib, Cabozantinib, Cértinib, Crizotinib, Dabrafénib, Dasatinib, Erlotinib, Géfitinib, Ibrutinib, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Olaparib, Ponatinib, Régorafénib, Ruxolitinib, Sorafénib, Sunitinib, Vandétanib, Vémurafénib, Vismodégib), Ifosfamide (+Risque de neurotoxicité accrue en raison d'une augmentation du métabolisme induite par la primidone), Éribuline
 - Antiviraux : Bocéprévir (Surveillance clinique et biologique, en particulier à l'instauration de l'association., Siméprévir
 - Agents antifongiques : Itraconazole
 - Médicaments anticoagulants : Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Ticagrélol
 - Agents cardiovasculaires : Bosentan, Nimodipine Dronédarone, Macitentan, Ranolazine
 - Agents hormonaux : Abiratérone, Ulipristal
 - Autres classes thérapeutiques : Contraceptif œstroprogestatif (voir rubriques 4.4 et 4.6), Ivacaftor, Praziquantel
- **Autres :**
 - Alcool : Risque accru d'effets sédatifs de la primidone et de l'alcool

Associations faisant l'objet des précautions d'emploi

- Risque de diminution des concentrations plasmatiques de primidone et risque de manque d'efficacité.

Autres antiépileptiques: Oxcarbazépine

- Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de primidone et risque de surdosage de la primidone

Autres antiépileptiques : Felbamate, Phénytoïne, Stiripentol, Acide valproïque

- Risque de baisse des concentrations plasmatiques en raison d'une augmentation du métabolisme provoquée par la primidone.
 - Autres antiépileptiques : Carbamazépine, Felbamate, Lamotrigine, Oxcarbazépine , Pérampnel, Phénytoïne, Tiagabine, Acide valproïque, Zonisamide.
 - Médicaments agissant sur le système nerveux (hors antiépileptiques) : Benzodiazépines (+ Risque accru de dépression du système nerveux et risque accru de dépression respiratoire, potentiellement fatale en cas de surdosage) , Méthadone, Morphinomimétiques (dont fentanyl) (+Risque accru de dépression respiratoire potentiellement fatale en cas de surdosage), Neuroleptiques (clozapine) (+ Risque accru de dépression du système nerveux)
 - Agents anti-infectieux : Doxycycline, Métronidazole, Quinine
 - Agents antinéoplasiques : Cabazitaxel, Docétaxel, Irinotécan, Procarbazine
 - Antiviraux : Dolutégravir, Maraviroc, Inhibiteurs de protéases en association au ritonavir (amprénavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)
 - Agents antifongiques : Posaconazole
 - Agents antihelminthiques: Albendazole,
 - Médicaments anticoagulants : Anti-vitamines K (acénocoumarol, fluindione, phénindione, warfarine)
 - Agents cardiovasculaires : Bêta-bloquants (métoprolol, propranolol), Antiarythmique de classe IA, Digitoxine, Ivabradine, Propafénone
 - Agents hormonaux : Androgènes, Glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, Hormones thyroïdiennes , Œstroprogestatifs non contraceptifs
 - Autres classes thérapeutiques : Folates, Immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus), Chélateurs du fer (déférasirox), Montélukast, Théophylline, Paracétamol (la primidone peut augmenter l'effet toxique sur le foie dans le cas d'un surdosage de paracétamol)

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 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 pendant le traitement par primidone, par exemple deux formes complémentaires de contraception, notamment une méthode de barrière mécanique, un contraceptif oral contenant des doses plus élevées d'œstrogènes, ou un dispositif intra-utérin non hormonal (voir rubriques 4.5).

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 d'acide folique avant la conception et pendant la grossesse.

Nouveau-né

Les antiépileptiques, particulièrement le phénobarbital, métabolite de la primidone, ont pu provoquer :

- Parfois, un syndrome hémorragique dans les 24 premières heures de la vie chez le nouveau-né de mère traitée. Une prévention par la vitamine K₁ 10 à 20 mg /24 heures *per os* chez la mère dans le mois précédant l'accouchement et un apport adapté au moment de la naissance chez le nouveau-né (1 à 10 mg en une injection IV) semblent efficaces.
- Des symptômes de sevrage liés à l'imprégnation du nouveau-né ayant été exposé au phénobarbital au cours du troisième trimestre de grossesse, notamment une sédation, une hypotonie et une mauvaise succion.

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

Aucune étude n'a été menée.

Il n'existe pas de données concernant l'effet de la primidone sur la fertilité chez l'homme.

Chez l'animal, des effets sur la fertilité ont été observés (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.

La conduite est déconseillée, particulièrement en début du traitement.

Cependant, l'épilepsie de par sa nature, peut constituer un problème plus important pour 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, ataxie et apathie; ils peuvent apparaître et tendent à 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. Des réactions dermatologiques pouvant engager le pronostic vital du patient comme le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), des nécrolyses épidermiques toxiques (appelées également syndrome de Lyell) et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

En cas de forme aiguë et grave, le traitement doit être arrêté.

D'autres effets indésirables, observés lors après la commercialisation, peuvent inclure:

Les fréquences sont définies comme étant: fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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	Rare	Anémie mégaloblastique*, leucopénie, thrombocytopénie,
	Très rare	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Appétit diminué
Affections psychiatriques	Rare	Modifications de la personnalité, réactions psychotiques
	Très rare	Troubles de la libido
	Fréquence indéterminée	Idées suicidaires**, hallucination, état confusionnel
Affections du système nerveux	Fréquent	Apathie, ataxie, troubles de la vision, nystagmus, somnolence
	Peu fréquent	Céphalées, sensation vertigineuse
	Fréquence indéterminée	Troubles de l'équilibre.
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
	Peu fréquent	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Réactions allergiques touchant en particulier la peau pouvant inclure des éruptions maculopapuleuses, morbilliformes ou scarlatiniformes
	Rare	Dermatite exfoliative
	Très rare	Effets indésirables cutanés sévères : des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ont été rapportés (voir rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4), prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Syndrome de type lupus, arthralgies, ostéomalacie*** Comme pour le phénobarbital, maladie de Dupuytren Diminution de la densité minérale osseuse,

		ostéopénie, ostéoporose et fractures traités au long court par Mysoline****
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très rare	Sensation de soif, polyurie, oedème
Investigations	Fréquence indéterminée	Élévation des enzymes hépatiques, dont la gamma-glutamyl transférase (gamma GT) et la phosphatase alcaline

* Dans des cas exceptionnels, la primidone peut, comme la phénytoïne et le phénobarbital, entraîner une anémie mégalo-blastique 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

*** 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.

En cas d'arrêt du traitement, le risque d'effets indésirables doit toujours être pris en considération face au risque de crises épileptiques. La décision d'arrêter ou non le traitement n'appartient qu'au médecin traitant, en tenant compte de la gravité des effets indésirables et de l'état du patient. Souvent, une réduction de la dose est suffisante.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La primidone est largement métabolisée en phénobarbital. Son surdosage entraîne des degrés variables de dépression du SNC qui, en fonction de la dose ingérée, peuvent inclure ataxie, perte de conscience, dépression respiratoire, cristallurie caractéristique, lésions cutanées et coma.

Il peut se produire une cristallurie en cas de surdosage et cela peut être une façon de déterminer un surdosage en primidone lorsqu'on le soupçonne. En fonction de la sévérité de l'intoxication, elle devra être traitée notamment par administration de charbon actif, administration de liquide par voie intraveineuse et un soutien général.

En cas de situation critique, une hémoperfusion (pour les patients hypotendus) et une hémodialyse sont efficaces. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antiépileptiques, code ATC : N03AA03.

Mysoline est un anticonvulsivant.

L'activité de Mysoline résulte des propriétés anticonvulsivantes de 3 substances actives, la primidone et ses 2 principaux métabolites, le phénobarbital et la phényléthylmalonamide. La contribution relative des 3 substances à effet anticonvulsivant n'a pas encore été clairement démontrée. Bien qu'on ignore le mode d'action précis de Mysoline, ces composés, comme les barbituriques et leurs dérivés, modulent directement l'excitabilité de la membrane neuronale par :

- Prolongation et potentialisation de l'effet de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC : les barbituriques agissent comme des modulateurs allostériques positifs et, à des doses plus élevées, comme des agonistes des récepteurs GABA_A ;
- Inhibition de l'effet du glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur du SNC : les barbituriques inhibent les récepteurs AMPA et kaïnate, qui sont des sous-types des récepteurs du glutamate.

La combinaison de ces différentes actions explique probablement l'activité antiépileptique mais peut-être aussi les effets indésirables.

Tout comme d'autres anticonvulsivants, Mysoline peut induire des enzymes hépatiques. Il existe un risque théorique de lésion hépatique avec Mysoline.

Mysoline peut également influencer le métabolisme de la vitamine D, ce qui peut occasionner le développement de l'ostéoporose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Mysoline est rapidement et presque complètement résorbée par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont habituellement atteintes dans les trois heures suivant l'administration par voie orale.

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. Le volume de distribution (Vd) est de +/- 0.6 L/kg (selon les médicaments concomitants).

Biotransformation

La primidone est partiellement métabolisée dans le foie en phénobarbital et phényléthylmalonamide (PEMA), dotés d'une action antiépileptique.

Élimination

La demi-vie est d'environ 10 heures pour la primidone, de 16 heures pour la phényléthylmalonamide (PEMA) et d'environ 70 heures pour le phénobarbital.

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

Une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires a été observée chez des souris et des rats ayant reçu pendant 14 semaines des doses de primidone cliniquement significatives et comparables à celles utilisées chez l'homme.

Une hypertrophie hépatocellulaire a également été observée chez des chiens ayant reçu pendant 6 mois, des doses de primidone cliniquement significatives et comparables à celles utilisées chez l'homme.

Génotoxicité

Primidone s'est avérée mutagène pour une souche de Salmonella typhimurium (TA1535).

D'autres tests in vitro et in vivo n'ont pas mis en évidence un potentiel génotoxique. Par conséquent, le risque de génotoxicité chez l'homme est inconnu.

Carcinogénicité

Des études standards de carcinogénicité menées sur une période de 2 ans ont permis d'identifier une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatocellulaires chez la souris et d'adénomes thyroïdiens chez la souris et le rat soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pouvant avoir une signification clinique. Bien que la plupart des données disponibles n'établissent pas totalement la carcinogénicité de la primidone, elles ne permettent pas d'exclure tout risque pour l'homme.

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, exencéphale, exomphale avec 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.

Des effets sur la fertilité ont été observés chez l'animal soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pouvant avoir une signification clinique.

La primidone a causé une diminution du poids de la vésicule séminale et un allongement du cycle oestral chez des souris.

Chez des souris mâles traitées pendant 5 jours, une augmentation dose-dépendante des anomalies de la tête des spermatozoïdes a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polyvidone - gélatine - carboxyméthylcellulose de calcium - 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 température ambiante (15°C-25°C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Refermez soigneusement l'emballage.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC) de 90 et 180 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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
32 rue de Monceau - 75008 Paris
FRANCE

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE079037 (BE)
2003027478 / 0238981 (3*30 cpr) (LU)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/01/1962.
Date de dernier renouvellement : 06/12/2012.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2026