Mysoline

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.

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.

Posologie
Dose initiale
Les 3 premiers jours de traitement, on administrera 125 mg une fois par jour de préférence en fin de soirée. Ceci vaut pour toutes les tranches d'âge.
La dose est ensuite augmentée de 125 mg tous les 3 jours jusqu'à ce que le patient reçoive 500 mg par jour. La posologie peut être de 2 prises par jour.
La dose est ensuite augmentée de 250 mg (125 mg pour les enfants de moins de 9 ans) tous les 3 jours jusqu'à ce que la dose maximale tolérable - soit la dose la plus efficace- soit atteinte sans apparition d'effets indésirables sérieux (voir. 'Doses d'entretien moyennes et maximales'). Celle-ci peut dans certains cas être de 1500 mg par jour.

Doses d'entretien moyennes et maximales

âge du patient	milligrammes par jour
adultes et enfants	
de plus de 9 ans	750 - 1500
de 6 à 9 ans	750 - 1000
de 2 à 5 ans	500 - 750
jusqu'à 2 ans	250 - 500

La dose quotidienne totale d'entretien sera de préférence répartie en 2 doses égales, la première administrée le matin, l'autre le soir.
Toutefois, dans certains cas, il est recommandé de donner une dose plus élevée au moment où les crises sont les plus fréquentes.
Ainsi, si les crises surviennent le plus souvent au cours de la nuit, on administrera le soir la totalité de la dose ou la plus grande partie de cette dose.
En outre, si les crises sont liées à des circonstances spéciales, menstruations par exemple, une légère augmentation de la dose normale au moment même peut souvent être bénéfique.

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 (voir 'Dose initiale') 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).

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.
Mysoline s'administre par voie orale.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- 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.
- On ne peut jamais interrompre brusquement un traitement, au risque de voir survenir un état de mal épileptique.
- 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.
- Pour les femmes enceintes, il est conseillé d'effectuer une analyse sanguine complète tous les 6 mois. On sera tout spécialement attentif au taux d'acide folique.
- 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.

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.

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

Souhaitées

- La primidone (Mysoline) peut être utilisée simultanément à d'autres anticonvulsivants. En raison des propriétés inductrices enzymatiques de la primidone et du phénobarbital, la pharmacocinétique des autres anticonvulsivants peut être modifiée, nécessitant l'adaptation de la dose.
- D'une part, la phénytoïne peut accroître la conversion de la primidone en phénobarbital. D'autre part, le phénobarbital peut augmenter la biotransformation de la phénytoïne par ses propriétés inductrices enzymatiques. L'inactivation de la phénytoïne peut également être réduite.

Non souhaitées

- La primidone et le phénobarbital sont des inducteurs enzymatiques, ils peuvent donc réduire l'efficacité de différents médicaments tels que les anticoagulants, les contraceptifs oraux, le chloramphénicol, la ciclosporine, les corticostéroïdes, la digitoxine, la disopyramide, la doxycycline, la lévothyroxine, le métronidazole, la kinidine et la théophylline suite à une accélération de la métabolisation.
- Les effets d'autres dépresseurs du SNC comme l'alcool et les barbituriques (principalement la somnolence et la léthargie) peuvent être renforcés par la prise concomitante de primidone.
- Le millepertuis peut faire diminuer la concentration plasmatique de la primidone, ce qui se traduit par une diminution de l'effet thérapeutique.
- Les SSRI, les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques peuvent contrarier l'effet anticonvulsivant de Mysoline.

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 rubrique 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

Risque lié 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.
Il ressort de publications que le pourcentage de malformations congénitales chez les enfants de mère épileptique est supérieur à la moyenne. La thérapie anticonvulsivante joue probablement un rôle. En conséquence, les risques d'anomalie fœtale et les risques liés à l'arrêt du traitement durant la grossesse doivent être soupesés.
Les phénomènes de sevrage peuvent se manifester chez le nouveau-né si la mère a été traitée par Mysoline au cours de la dernière période de la grossesse. Un traitement anticonvulsivant à long terme peut s'accompagner d'une réduction des taux sériques d'acide folique.
Toutefois, étant donné que les besoins en acide folique augmentent durant la grossesse, un examen régulier des patients traités depuis longtemps par un anticonvulsivant est recommandé. En présence d'un taux réduit d'acide folique sérique, l'administration d'acide folique et de vitamine B12 doit être envisagée bien que ceci soit discutable. La vitamine B12 peut en effet entraîner une réponse favorable dans certaines circonstances.
Occasionnellement, une thérapie anticonvulsivante s'accompagne de troubles de la coagulation chez le nouveau-né.
Pour cette raison, on conseille aux femmes enceintes de prendre de la vitamine K1 au cours du dernier mois de la grossesse jusqu'à l'accouchement. Si un tel traitement n'a pas été appliqué, on peut administrer 10 mg de vitamine K1 à la mère au moment de l'accouchement. On administrera immédiatement 1 mg au nouveau-né.

Allaitement
Etant donné que la primidone (Mysoline) est probablement sécrétée dans le lait, il est conseillé d'interrompre l'allaitement si le bébé présente une somnolence ou une sédation.

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

Les patients qui conduisent un véhicule ou utilisent une machine, doivent être conscients que leur temps de réaction est ralenti.

4.8 Effets indésirables

Il n'y a pas de documentation clinique récente disponible qui puisse servir de base pour la détermination de la fréquence des effets indésirables. Des effets indésirables peuvent apparaître en début de traitement tels que la somnolence et l'apathie.

Fréquents (> 1/100, <1/10)	
- Affections du système nerveux	apathie, ataxie, troubles de la vue, trouble de l'accommodation, nystagmus
- Affections gastro-intestinales	nausées
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration	somnolence
Moins fréquents (>1/1000, <1/100)	
- Affections gastro-intestinales	vomissements
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Des réactions allergiques peuvent apparaître au niveau de la peau telle qu'une éruption maculaire et papulaire, rougeoleuse ou ressemblant à la scarlatine
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration	céphalées, vertiges
Rares (>1/10000, < 1/1000)	
- Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie mégaloblastique, dyscrasies sanguines (leucopénie et thrombocytopénie)
- Affections du système nerveux	modifications de la personnalité et réactions psychotiques
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané	réactions graves tels que dermatite exfoliative, lupus érythémateux réactions dermatologiques sévères tels que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (voir rubrique 4.4)
- Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs articulaires, fragilisation osseuse Comme avec le phénobarbital, on a signalé une contracture de Dupuytren.
Très rares (<1/10000)	
- Affections hématologiques et du système lymphatique	lympho-adénopathie
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration	diminution de la libido, sensation de soif, polyurie, oedème
Fréquence inconnue - Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir Rubrique 4.4)

Troubles de la vue, céphalées, vertiges, nystagmus, ataxie, vomissements et nausées sont souvent de courte durée même lorsqu'ils sont relativement prononcés. Exceptionnellement, une idiosyncrasie peut survenir avec des symptômes analogues sous forme aiguë et sévère qui nécessite l'arrêt du traitement.
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.
Lors de traitement prolongé par Mysoline, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des suppléments de vitamines D parce que le catabolisme de la vitamine D peut être augmenté.
Comme avec la phénytoïne et le phénobarbital, une anémie mégaloblastique peut apparaître dans des cas exceptionnels qui nécessite l'interruption du traitement. L'acide folique et la vitamine B12 peuvent être administrés afin de rectifier la situation.

Il y a eu des rapports de densité minérale osseuse diminuée, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez les patients sous traitement à long terme avec Mysoline. Le mécanisme par lequel Mysoline affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

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
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage varient en fonction de la quantité absorbée et vont de l'ataxie, de la perte de conscience, de la dépression respiratoire, de la cristallurie caractéristique, de lésions cutanées au coma.
Il n'existe pas d'antidote spécifique.
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 un lavage gastrique, par administration de charbon actif, administration de liquide par voie intraveineuse, par diurèse alcaline forcée (essayer d'obtenir un pH urinaire de 8) et un soutien général.
En cas de situation critique, une hémoperfusion (pour les patients hypotendus) et une hémodialyse sont efficaces.

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.
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

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.
La primidone est partiellement métabolisée dans le foie en phénobarbital et phényléthylmalonamide. Le phénobarbital est lié aux protéines plasmatiques à raison de 50 % tandis que la primidone et la phényléthylmalonamide ne le sont que pour une petite quantité.
La demi-vie est d'environ 10 heures pour la primidone, de 16 heures pour la phényléthylmalonamide et d'environ 70 heures pour le phénobarbital.
Environ 40 % du médicament sont éliminés sous forme inchangée par les reins. Le phénobarbital est métabolisé en partie dans le foie alors que 25 % de phénobarbital sont excrétés dans les urines.
Environ 30 % sont éliminés par les reins sous la forme de phényléthylmalonamide qui n'est pas métabolisé davantage.

5.3 Données de sécurité préclinique

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.

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

Pas d'exigences particulières.

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

SERB
40 avenue George V - 75008 Paris
FRANCE
+32 2 888 63 51

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE079037

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 du RCP: 09/2021