

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PETINIMID 250 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ethosuximide 250 mg

Pour une capsule molle

Excipient(s) à effet notoire : para-hydroxybenzoate d'éthyle sodique (0,73 mg par capsule), para-hydroxybenzoate de propyle sodique (0,36 mg par capsule).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Couleur ivoire, capsule molle oblongue en gélatine.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des absences, en monothérapie ou en association, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas de mauvaise observance du traitement avec la solution buvable actuellement disponible

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La décision d'instauration, la durée et l'arrêt du traitement avec PETINIMID doit être prise par un médecin spécialiste ayant l'expérience de l'épilepsie.

La posologie dépend du tableau clinique, de la réponse et de la tolérance individuelle. Les posologies mentionnées ci-dessous sont données à titre indicatif. Le traitement est instauré progressivement en augmentant progressivement la dose.

Population adultes, patients âgés (> 65 ans)

Le traitement débute à une dose faible de 500 mg avec une augmentation de 250 mg tous les 5 à 7 jours jusqu'à atteinte de l'objectif thérapeutique, habituellement à la dose de 1000 à 1500 mg par jour. Occasionnellement une dose de 2000 mg peut être nécessaire.

La demi-vie plasmatique d'éthosuximide est supérieure à 24 heures, mais la dose journalière peut être administrée en 2 à 3 prises quotidiennes.

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques d'éthosuximide se situent normalement entre 40 et 100 µg/ml (380-700 µmole/l), mais c'est la réponse clinique qui sera le critère de choix de la dose.

Patients avec une insuffisance rénale sévère

La dose doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min.

L'éthosuximide est dialysable. Les patients dialysés auront donc besoin d'une dose supplémentaire ou une périodicité des prises différente. Au cours d'une dialyse de 4 heures, entre 39% et 52% de la dose administrée sont éliminés.

Patients avec une insuffisance hépatique sévère

Des précautions particulières sont nécessaires si ce médicament est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Une diminution de la dose peut être recommandée.

Mode d'administration

Voie orale

La dose quotidienne est habituellement administrée en 2 ou 3 prises.

Les capsules molles doivent être avalées sans les croquer avec un peu d'eau durant le repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou autre succinimide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En association avec le millepertuis.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une attention particulière est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique et/ou rénale sévères. Un suivi régulier de la fonction hépatique et urinaire est recommandé.

Chez les patients atteints de porphyrie, l'éthosuximide doit être utilisé avec une attention particulière.

La prudence est nécessaire chez les patients atteints de troubles mentaux ou psychiatriques (ou avec de tels antécédents). L'administration d'éthosuximide peut induire des symptômes tels que : irritabilité, agitation, état d'anxiété ou d'impatience, d'agressivité, perte de concentration ou autre modification mentale (voir rubrique 4.8).

En cas d'absences associées à une autre forme d'épilepsie (crises tonico-cloniques ou partielles), dont l'éthosuximide utilisé seul est susceptible d'augmenter la fréquence, il est recommandé de lui associer un autre antiépileptique.

Pendant l'utilisation au long terme d'éthosuximide, des examens sanguins doivent être pratiqués régulièrement car des troubles de l'hémostase (parfois avec une issue fatale) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Ces examens (NFS, plaquettes, coagulation) doivent être pratiqués mensuellement pendant la première année de traitement, puis tous les six mois.

Si le taux de leucocytes descend en dessous de $3500/\text{mm}^3$ ou que la proportion de granulocytes est inférieure à 25%, la dose de PETINIMID doit être réduite ou le traitement totalement arrêté.

Il est important de surveiller les symptômes d'une atteinte de la moelle osseuse (ex. : fièvre, mal de gorge, saignement) et les patients doivent être informés de la possibilité d'apparition de ces symptômes et de leur signification.

Des réactions cutanées graves dont le syndrome de Stevens Johnson, ont été rapportées avec éthosuximide. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital. Les symptômes surviennent généralement dans un délai de quelques jours à 28 jours. Dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs, le patient doit être évalué immédiatement. L'éthosuximide doit être arrêté si une autre étiologie ne peut être établie.

Des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés. Il s'agit de l'association d'une réaction cutanée (tels qu'un rash ou dermatite exfoliative), éosinophilie, fièvre, lymphadénopathie et d'une ou plusieurs complications systémiques (telles qu'une hépatite, néphrite, pneumonie, myocardite et péricardite). Ces syndromes peuvent menacer le pronostic vital. Dès l'apparition des premiers symptômes, le patient doit être évalué immédiatement. L'éthosuximide doit être arrêté si une autre étiologie ne peut être établie.

Si une réaction allergique cutanée sévère ou une modification de la formule sanguine apparaît, PETINIMID doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.8). Dans de tels cas le traitement antiépileptique doit être maintenu avec un médicament qui ne soit pas un succinimide.

Comme tous les antiépileptiques, les changements de doses doivent être progressifs. Cela s'applique aussi en cas d'ajout ou d'arrêt d'un autre traitement. L'arrêt brutal d'un traitement antiépileptique peut provoquer un état de mal-absence.

En général, la diminution de la dose suivie de l'arrêt de ce médicament peut être envisagée au plus tôt après une période de 2 à 3 ans sans crises. L'arrêt est obtenu après une baisse régulière de la dose sur une période de 4 à 8 semaines. Chez les enfants l'augmentation de poids à dose constante peut être envisagée comme protocole de sortie de traitement, cependant, les profils d'EEG ne doivent pas s'altérer pendant ce processus.

L'épilepsie nécessite généralement des traitements au long cours. Un traitement au long cours peut provoquer des baisses de performances, comme par exemple des difficultés scolaires chez l'enfant et l'adolescent. Les données disponibles sont contradictoires pour l'éthosuximide et il n'indique pas clairement que l'éthosuximide puisse avoir un impact négatif.

Suicide/pensée suicidaire

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés et randomisés sur 11 antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque de pensées et de comportements suicidaires chez les patients traités par des antiépileptiques dans diverses indications. Le nombre d'événements suicidaires rapportés est similaire pour les différents produits étudiés et apparaissent entre la 2^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement. Ethosuximide ne faisait pas partie de cette méta analyse.

Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque avec PETINIMID. Ainsi, les patients doivent être suivis afin de détecter des signes de pensées ou comportement suicidaires et des traitements appropriés doivent être envisagés.

Les patients (et le personnel soignant) doivent être avertis de rechercher un avis médical si un des signes ou symptômes décrits ci-dessus apparaissent.

Ce médicament contient des parabènes (p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique, p-hydroxybenzoate de propyle sodique). Ils peuvent causer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Le traitement en associant plusieurs antiépileptiques nécessite des précautions particulières. Dans les crises de type mixte, éthosuximide est utilisé contre le petit mal. Ethosuximide peut être associé à d'autres antiépileptiques afin d'obtenir un traitement efficace dans ce type d'épilepsie.

Cependant, comme l'éthosuximide peut interagir avec les antiépileptiques qui lui sont associés, la concentration plasmatique de ces autres produits doit être dosée à intervalle régulier.

Une augmentation du taux de phénytoïne a été rapportée avec éthosuximide.

L'association avec la carbamazépine augmente la clairance de l'éthosuximide.

Chez la majorité des patients, une augmentation ou une diminution des concentrations sériques d'éthosuximide sont observées avec l'association de valproate.

Des interactions entre éthosuximide et barbituriques (primidone, phénobarbital, méthylphénobarbital) ont été rapportées.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Associations contre-indiquées :

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

Associations déconseillées

L'association avec des médicaments dépresseurs du SNC doit être évitée car elle peut potentialiser les effets sédatifs.

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement avec éthosuximide.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Bien qu'éthosuximide n'interfère pas avec les enzymes hépatiques, la prudence est recommandée en cas de contraception hormonale. Il a été rapporté que l'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite si des antiépileptiques - parmi eux éthosuximide - sont utilisés de façon concomitante.

Associations à prendre en compte

L'apparition de symptômes psychotiques ou de signes de surdosage à l'éthosuximide ont été rapportés après l'administration simultanée d'isoniazide.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent être informées avant le début du traitement de la nécessité de planifier et de suivre une grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Les patientes doivent immédiatement contacter leur médecin en cas de grossesse durant le traitement avec éthosuximide.

Ethosuximide passe la barrière placentaire. Aucune embryopathie spécifique n'est connue chez les enfants nés de mères traitées par éthosuximide en monothérapie. Une relation entre l'utilisation d'antiépileptiques chez des femmes épileptiques et une augmentation de la fréquence des malformations congénitales chez leurs enfants a été rapportée. Les traitements par des associations tendent à augmenter le risque, ainsi, une monothérapie est recommandée durant la grossesse.

Durant la grossesse, spécialement durant les trois premiers mois, toute utilisation de médicaments représente un risque potentiel. Cependant, si un traitement antiépileptique essentiel est arrêté, cela peut représenter un risque beaucoup plus important pour la mère et le fœtus. Durant la grossesse, l'effet thérapeutique doit être soigneusement évalué par rapport aux risques potentiels. Il conviendra d'utiliser la dose minimale efficace, particulièrement entre le 20^{ème} et le 40^{ème} jour. La surveillance régulière de la concentration sérique maternelle d'éthosuximide peut être indiquée.

Le traitement par éthosuximide ne doit pas être arrêté pendant la grossesse sans l'accord du médecin, un arrêt brutal ou une diminution non contrôlée du traitement peut provoquer des crises d'épilepsie avec hypoxie chez la mère qui peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles pour la mère et l'enfant à naître. Les patientes doivent être informées de l'augmentation du risque de malformations et sur la possibilité de dépistage anténatal.

Lorsqu'une grossesse est prévue et durant la grossesse, le taux d'acide folique doit être surveillé et si nécessaire un traitement par l'acide folique est recommandé.

Afin d'éviter un possible déficit en vitamine K₁ chez le fœtus, provoquant des saignements, une supplémentation en vitamine K₁ peut être utile durant le dernier mois de grossesse, bien que la probabilité d'une hémorragie néonatale provoquée par une carence en vitamine K est faible en raison de l'activité minimale de l'éthosuximide sur l'induction enzymatique.

Allaitement

Ethosuximide est excrété dans le lait maternel. Les concentrations d'éthosuximide dans le lait maternel sont environ de 90% de celles atteintes dans le plasma maternel. Les nouveaux nés ont déjà une élimination normale de l'éthosuximide. La décision finale de cesser l'allaitement durant le traitement par éthosuximide est prise par le médecin traitant.

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

PETINIMID n'a qu'une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Même si PETINIMID est utilisé exactement dans l'indication, la réactivité du patient peut être affectée dans la mesure où la capacité de prendre part à la circulation routière ou à utiliser des machines peut être altérée.

Ainsi, les patients doivent absolument s'abstenir de conduire, utiliser des machines ou d'avoir des activités potentiellement dangereuses ou au moins pendant la phase initiale du traitement. Dans tous les cas, la décision sera prise par le médecin traitant qui prendra en compte au cas par cas la réactivité du patient et la dose administrée.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont regroupés selon le système des classes d'organes.

Il n'y a pas d'information complète concernant la fréquence de survenue des effets indésirables, par conséquence, les fréquences sont déterminées à titre indicatif. Les effets indésirables sont classés selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), 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)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : éosinophilie, thrombocytopenie, pancytopenie, agranulocytose et anémie aplasique avec ou sans aplasie médullaire. Ces anomalies sanguines peuvent être associées avec les symptômes précoces suivants : augmentation de la température corporelle, symptôme grippal, modifications cutanées et des muqueuses. La leucopénie peut être transitoire bien que des décès ont été rapportés suite à des atteintes de la moelle osseuse malgré l'arrêt du traitement.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions allergiques, urticaire et autres réactions cutanées dont exanthème prurigineux, syndrome de Stevens-Johnson et lupus érythémateux disséminé.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : aux doses quotidiennes élevées, baisse de l'appétit, perte de poids.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : irritabilité, agitation, état d'anxiété ou d'impatience, agressivité, difficultés de concentration et autres modifications en particulier chez les patients ayant des antécédents psychiatriques (voire rubrique 4.4)

Très rare : augmentation de la libido, paranoïa et aggravation des dépressions avec une tendance potentielle au suicide ont été rapportées

Affections du système nerveux

Peu fréquent : symptômes neurosensoriels tels que torpeur, maux de tête, vertiges, hyperactivité, euphorie, irritabilité, trouble de la marche/ataxie et somnolence ou trouble du sommeil.

Très rare : des dyskinésies sont apparues dans les 12 premières heures de traitement, habituellement réversible à l'arrêt de l'éthosuximide ou administration de diphénhydramine.

Fréquence indéterminée : symptômes parkinsoniens, photophobie.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : myopie

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : à de fortes doses journalières chez des patients à l'estomac sensible : plaintes de type gastro-intestinales telles que dyspepsie, nausée, crampe, douleur épigastrique et abdominale et diarrhées. Des cas de gonflement de la langue et du palais ont été rapportés. Ces effets indésirables sont habituellement transitoires rarement graves et ne nécessitent presque jamais l'arrêt du traitement.

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : une hépatotoxicité de l'éthosuximide n'a pas été rapportée, mais des modifications des constantes hépatiques ont été rapportées.
Porphyrie aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : sclérodermie, hirsutisme.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : une toxicité rénale de l'éthosuximide n'a pas été rapportée mais des modifications des constantes rénales ont été rapportées.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : saignement vaginal.

Investigations

Fréquence indéterminée : albuminurie, augmentation de la TGO et de l'urobilinogène.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D du PUT).

4.9. Surdosage

Chaque fois qu'un cas d'intoxication est évalué, la possibilité de la prise de plusieurs médicaments (ex. tentative de suicide) doit être prise en compte. Les symptômes de surdosage sont potentialisés par la prise d'alcool ou d'autres médicaments déprimeurs du SNC.

Symptômes du surdosage

En cas de surdosage, peuvent apparaître : fatigue, léthargie, état dépressif ou agitation et parfois irritabilité dans une moindre mesure. Peuvent aussi apparaître : nausée, vomissement, dépression du SNC telles que coma et dépression respiratoire.

La relation entre la toxicité de l'éthosuximide et la concentration plasmatique d'éthosuximide n'a pas été établie. La zone thérapeutique est de 40 à 100 µg/ml, bien que des concentrations atteignant 150 µg/ml sans aucun signe de toxicité ont été rapportées. En général, les symptômes et signes de surdosage sont attendus seulement si la concentration plasmatique dépasse 150 µg/ml. En cas d'intoxication, il faut tenir compte de la demi-vie longue de l'éthosuximide (jusqu'à 60 heures chez l'adulte et 30 heures chez l'enfant).

Traitement du surdosage

Il n'y a pas d'antidote spécifique. Provoquer la vidange gastrique par vomissement (sauf s'il y a un risque de perte de connaissance, de coma, ou de convulsions) ou par lavage d'estomac, administration de charbon actif, réhydratation par perfusion et traitements symptomatiques. La surveillance des fonctions circulatoire et respiratoire dans un service de soins intensifs est requise.

Comme l'éthosuximide ne se fixe pas aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale peuvent être utiles. La diurèse forcée ou l'exsanguino-transfusion ne sont pas efficaces.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptique, dérivé succinimide, **code ATC** : NO3AD01.

Mécanisme d'action

L'effet antiépileptique de l'éthosuximide semble dû à la combinaison d'effets directs et indirects (activité des canaux Ca^{2+} , Na^+ et K^+ dans les zones thalamique et corticale, influence sur le GABA et le glutamate) qui touchent différentes zones du cerveau.

Sur l'EEG, éthosuximide supprime les pointes-ondes paroxysmiques 3 Hz qui sont habituellement associées à la perte de conscience et caractéristiques des absences.

Ethosuximide agit par une action sélective sur les régions motrices du cortex cérébral en augmentant le seuil du SNC pour une réponse à un stimulus convulsivant. Il diminue la propension aux crises et réduit la fréquence des crises.

Population pédiatrique

Dans une étude randomisée en double aveugle de 20 semaines chez 453 enfants de 2,5 à 13 ans nouvellement diagnostiqués pour des absences épileptiques de l'enfance, l'efficacité, la tolérance et l'effet neuropsychologique de l'éthosuximide, de l'acide valproïque et de lamotrigine en monothérapie ont été évalués dans l'absence épileptique de l'enfance. Ceux traités par éthosuximide ou acide valproïque présentent un taux de réduction de fréquence des crises plus important (53% et 58% respectivement) comparé à ceux traités par lamotrigine (29% ; l'odds ratio de l'éthosuximide versus lamotrigine est de 2,66 ; intervalle de confiance [IC] 95%, 1,65 à 4,28 ; l'odds ratio de l'acide valproïque versus lamotrigine est de 3,34 ; IC 95% de 2,06 à 5,42 ; $p < 0,001$ pour les 2 comparaisons. Les analyses aussi bien sur les critères prédéfinis qu'en post hoc ont montré que le déficit d'attention est moindre avec éthosuximide comparé à l'acide valproïque (à la semaine 16 et 20), le test de Conners sur la Performance Continue a montré que le pourcentage de patients avec un index de confiance $\geq 0,60$ est supérieur pour l'acide valproïque comparé à l'éthosuximide (49% vs. 33% ; odds ratio 1,95 ; IC 95%, 1,12 à 3,41 ; $p = 0,03$) et à la lamotrigine (49% vs. 24% ; odds ratio 3,04 ; IC 95%, 1,69 à 5,49 ; $p < 0,001$).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Ethosuximide est absorbé rapidement et complètement. La biodisponibilité est de 95% à 100%.

Distribution

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 4 heures après l'ingestion de 1 g d'éthosuximide (18 à 24 µg/ml). Chez l'enfant (7 à 8,5 ans ou de 12,9 à 24,4 kg de poids corporel), la concentration plasmatique maximale de 28,0 à 50,9 µg/ml est atteinte en 3 à 7 heures après une prise unique de 500 mg d'éthosuximide.

Pendant l'administration chronique de 20 mg par kg de poids corporel chez l'enfant, la concentration plasmatique atteinte est d'environ 50 µg/ml. Chez l'adulte, une concentration similaire est atteinte à un dosage de 15 mg par kg de poids corporel.

Le volume de distribution de l'éthosuximide est de 0,7 l/kg, indépendamment de l'âge. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 10% ; la concentration dans le LCR et la salive est celle trouvée dans le sérum.

Ethosuximide passe la barrière placentaire et est aussi excrété dans le lait. Les concentrations fœtales d'éthosuximide et les concentrations chez le nouveau-né sont similaires aux concentrations maternelles, le rapport concentration lait/sérum maternel est d'environ 0,9.

La concentration plasmatique thérapeutique est comprise entre 40 et 100 µg/ml ; dans des cas isolés des concentrations allant jusqu'à 150 µg/ml sont nécessaires pour atteindre un effet thérapeutique efficace. La concentration plasmatique dépassant 150 µg/ml peut s'avérer toxique.

Biotransformation

Ethosuximide est largement métabolisé par oxydation hépatique principalement via le cytochrome P450 isoenzyme CYP3A et dans une moindre mesure via le CYP2E et CYP2C/B. Plusieurs métabolites (probablement pharmacologiquement inactifs) sont produits, ils sont excrétés par le rein partiellement, une partie sous forme de conjugués glucuronides. Les principaux métabolites formés sont deux diastéréomères de 2-(hydroxyéthyle)-2-méthylsuccinimide et de 2-éthyle-2-méthyle-3-hydroxysuccinimide.

Élimination

La demi-vie d'éthosuximide est de 40 à 60 heures chez l'adulte et d'environ 30 heures chez l'enfant. L'élimination est rénale, avec environ 20% de la dose administrée sous forme inchangée et les métabolites sont éliminés sous forme de glucuronide ou libre.

Linéarité/non-linéarité

Ethosuximide a une cinétique linéaire.

L'état d'équilibre est atteint en 8 à 10 jours après le début du traitement. Avec la même dose par voie orale, de grandes variations inter-individus de la concentration plasmatique ont été observées. L'augmentation de la concentration plasmatique en fonction de la dose est linéaire, à une dose par voie orale de 1 mg par kg de poids corporel, l'augmentation de la concentration plasmatique attendue est de 2 à 3 µg/ml (1 à 2 µg/ml chez l'enfant). Ainsi, les jeunes enfants nécessitent une dose supérieure aux enfants plus âgés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Il n'y a pas de données publiées concernant la mutagénicité et la cancérogénicité d'éthosuximide.

La mutagénicité d'éthosuximide a été étudié in vitro (test d'Ames, essai d'aberration chromosomique) avec ou sans activation métabolique. Aucune de ces méthodes utilisées n'a donné d'information concernant un risque potentiel mutagène. Il n'y a pas de données d'études chez l'animal sur le potentiel tumorigène. Cependant, l'expérience clinique n'a pas montré de potentiel mutagène ou cancérogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique (E214)

p-hydroxybenzoate de propyle sodique (E217)

Polyéthylène glycol 400

Gélatine

Glycérol

Ethylvanilline

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 100 capsules contenues dans 10 plaquettes en PVC/PVDC aluminium.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

INRESA SARL

1 RUE JEAN MONNET

68870 BARTENHEIM

Tel : + 33 3 89 70 76 60

Fax : + 33 3 89 70 78 65

e-Mail : info@inresa.fr

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 008 7 7 : plaquettes PVC/PVDC/Aluminium de 100 capsules.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

G.L. PHARMA GmbH
SCHLOSSPLATZ 1
8502 LANNACH
AUTRICHE

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

B.1. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation imposées au titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

Médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie.

B.2. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament

Cette ATU est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) prévu à l'article R 5121.70 du code de la santé publique .

B.3. Autres conditions

Sans objet.

C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Sans objet.

D. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Contenu de la capsule :

Polyéthylène glycol 400 250,00 mg

Enveloppe de la capsule :

Gélatine..... 162,5750 mg

Glycérol 85% 82,0950 mg

p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique 0,7250 mg

p-hydroxybenzoate de propyle sodique..... 0,3600 mg

Dioxyde de titane 2,2750 mg

Oxyde de fer jaune 0,1695 mg

Ethylvanilline 0,3600 mg

Pour une capsule molle

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PETINIMID 250 mg, capsule molle

éthosuximide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

éthosuximide..... 250 mg

Pour une capsule molle

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients à effet notoire : p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique, p-hydroxybenzoate de propyle sodique

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Capsule

100 capsules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Titulaire

INRESA SARL
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM

Exploitant

INRESA SARL
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Pictogramme conduite niveau 2.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PETINIMID 250 mg, capsule molle

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Titulaire

INRESA SARL
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM

Exploitant

INRESA SARL
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.