

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL (AAC)

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE

PETINIMID 250 mg, capsule molle (éthosuximide)

Novembre 2021

Version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>AAC</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>mail : aac@ansm.sante.fr</p>	<p>Coordonnées du laboratoire exploitant</p> <p>INRESA 1 rue Jean Monnet 68870 Bartenheim</p> <p>Tél : 33 (0)3 89 70 76 60 Fax: 33 (0)3 89 70 78 65 mail : info@inresa.fr</p>
--	---

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation d'accès compassionnel	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)	3
1.3	Information des patients	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités avant tout traitement	5
2.1.2	Suivi médical des patients	5
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	6
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	6
2.4	Rôle du laboratoire INRESA	6
3	PHARMACOVIGILANCE	7
3.1	Rôle des professionnels de santé	7
3.1.1	Qui déclare ?	7
3.1.2	Que déclarer ?	7
3.1.3	Quand déclarer ?	7
3.1.4	Comment déclarer ?	7
3.1.5	A qui déclarer ?	7
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	7
3.3	Rôle du laboratoire INRESA	8
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables	8
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	8
3.4	Rôle de l'ANSM	8
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	9
	ANNEXES	10
	ANNEXE A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)	11
	ANNEXE B : Note d'information destinée au patient	21

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 05 avril 2017, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à INRESA pour Petinimid 250 mg, capsule molle dans l'indication :

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 d'éthosuximide actuellement disponible.

Cette spécialité dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Autriche. En l'absence d'un dépôt de dossier d'AMM en France et en accord avec l'ANSM, **le statut de la spécialité Petinimid 250mg, capsule molle évolue d'une ATU de cohorte vers une autorisation d'accès compassionnel (AAC) encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT). Ce changement de statut prendra effet au 20 décembre 2021.**

1.2 Autorisation d'accès compassionnel

1.2.1 Généralités

L'autorisation d'accès compassionnel dite "AAC" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale,
- ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- l'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques,
- le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel,
- la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'AAC est autorisée, pour une durée limitée, par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique.

L'AAC, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'AAC peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette AAC est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire INRESA. Le protocole permet :

1. La surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette AAC sont surveillés selon les modalités décrites par le protocole, notamment en matière de pharmacovigilance. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire INRESA et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire INRESA a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 24 mois un rapport de synthèse des données de pharmacovigilance sur cette AAC comportant l'ensemble des données recueillies de

pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la sécurité du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature ;

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) ;

2. l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'AAC ;

3. la définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ;

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par le laboratoire à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr – rubrique Référentiel des autorisations d'accès compassionnel).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

Le texte de la notice est également disponible sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique Référentiel des autorisations d'accès compassionnel.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'AAC implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (Annexe A) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information des patients traités.

Indication : Traitement des absences, en monothérapie ou en association, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas de problème d'observance du traitement avec la solution buvable.

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (Annexe A).

Dans le cadre de l'AAC, PETINIMID est soumis à prescription hospitalière.
La prescription est réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

1. Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire PETINIMID dans le cadre d'une AAC peut télécharger directement ce PUT en ligne sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), à la rubrique AAC ou peut en faire une demande préalable auprès d'INRESA, qui l'adressera en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.
2. Le médecin adresse la demande d'AAC par télétransmission via l'application e-saturne (cf guides de demande disponible sur e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique AAC).
3. Après évaluation par l'ANSM, un avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien mentionnant notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'AAC et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.
4. Cet avis de l'ANSM est envoyé avec le bon de commande par fax ou par e-mail par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

<p>INRESA E-mail : info@inresa.fr ou Fax : 03 89 70 78 65</p>

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Début de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au PETINIMID,
- remet au patient, à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement par PETINIMID et ses effets indésirables au patient, à son représentant légal ou la personne de confiance et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de PETINIMID et informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement,
- recherche la survenue d'effets indésirables,
- établit une ordonnance de PETINIMID,

Toute information relative à la pharmacovigilance est transmise systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à INRESA.

À échéance de l'AAC, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra soumettre à nouveau une demande d'AAC selon les mêmes modalités que la demande initiale d'AAC.

Après évaluation, comme pour la demande initiale, un nouvel avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

Cet avis de l'ANSM (renouvellement de l'AAC) est envoyé avec le bon de commande par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

INRESA
E-mail : info@inresa.fr
ou Fax : 03 89 70 78 65

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande un PUT de PETINIMID, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Le PUT est également disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une AAC de l'ANSM valide avant toute dispensation de PETINIMID.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à INRESA accompagnée d'une copie de l'AAC.

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande la copie de l'AAC (renouvellement).

INRESA
E-mail : info@inresa.fr
ou Fax : 03 89 70 78 65

L'expédition de PETINIMID par INRESA sera conditionnée à la réception de ces documents.

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec INRESA ce protocole d'utilisation thérapeutique.

L'ANSM évalue les demandes d'AAC de PETINIMID puis octroie ou refuse celles-ci. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 24 mois le rapport de synthèse de l'AAC réalisé par INRESA. Après validation par l'ANSM, un résumé de ce rapport sera transmis par INRESA aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2.4 Rôle du laboratoire INRESA

INRESA fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé, ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

INRESA honore les commandes de PETINIMID émanant des pharmaciens sur la base de la réception des documents suivants :

- a. Le bon de commande,
- b. La copie de l'AAC octroyée par l'ANSM,

INRESA collecte les informations de pharmacovigilance recueillies dans le cadre du PUT et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,

INRESA partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Paris Cochin chargé du suivi national de PETINIMID,

INRESA analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 24 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,

INRESA diffuse, tous les 24 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en AAC doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse et d'exposition professionnelle.

Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration de tout effet indésirable se fait auprès du laboratoire Inresa (voir 3.1.5.) ou peuvent être déclarés directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

<p style="text-align: center;">INRESA 1 rue Jean Monnet F-68870 Bartenheim</p> <p style="text-align: center;">Tél : 33 (0)3 89 70 76 60 Fax: 33 (0)3 89 70 78 65 mail : info@inresa.fr</p>

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient, son représentant légal, la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

La déclaration doit être faite le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site internet de l'ANSM à la rubrique « Déclarer un effet indésirable » (www.ansm.sante.fr).

3.3 Rôle du laboratoire INRESA

INRESA appose un étiquetage en français sur les boîtes de Petinimid 250mg, capsule molle et intègre également une notice en français.

INRESA collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables

INRESA a l'obligation de transmettre à l'ANSM via EudraVigilance tous les effets indésirables ayant été portés à sa connaissance et survenus :

- en France
- dans un pays hors Union Européenne
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Le laboratoire et le CRPV en charge du suivi national définissent ensemble les modalités pratiques de transmission de ces cas.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs) survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), INRESA contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

INRESA établit tous les 24 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de PETINIMID, les informations relatives à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par INRESA tous les 24 mois à l'ANSM par e-mail (aac@ansm-sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, INRESA transmet tous les 24 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par INRESA ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe INRESA de tout effet indésirable qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par INRESA avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le RCP, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Paris-Cochin est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec PETINIMID.

Il est destinataire (*via* INRESA) des effets indésirables transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.
Il peut demander à INRESA de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'AAC

Annexe B : Note d'information destinée au patient

ANNEXE A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

ANNEXE A

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

Excipients 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 de l'éthosuximide est supérieure à 24 heures, mais la dose journalière peut être administrée en 2 à 3 prises quotidiennes.

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de l'éthosuximide se situent normalement entre 40 et 100 µg/ml (380-700 µmol/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/mm³ 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 comportements 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 avec 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

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

Associations déconseillées

L'association avec des médicaments déprimeurs 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 conséquent, 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, thrombocytopénie, pancytopénie, 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 dyskinesies sont apparues dans les 12 premières heures de traitement, habituellement réversibles à l'arrêt de l'éthosuximide ou administration de diphenhydramine.

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. Porphyrurie aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : sclérodémie, 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.

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. Peut 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 Ca²⁺, 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 ≥ 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. A 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 étudiée 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 cancérigène.

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 molles 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. EXPLOITANT DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

INRESA SAS
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM
Tél : + 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

N/A

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

Date de première autorisation : 11/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2021

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 B : Note d'information destinée au patient

Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL (AAC)

PETINIMID 250 mg, capsule molle
(éthosuximide)

Votre médecin vous a proposé un traitement par PETINIMID 250 mg, capsule molle.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les autorisations d'accès compassionnel (AAC)
- 2) une information sur le PETINIMID (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les autorisations d'accès compassionnel (AAC)

PETINIMID est disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 13 décembre 2021. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du PETINIMID dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'AAC est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données de pharmacovigilance concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 24 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Données personnelles et confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de PETINIMID lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à INRESA et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de PETINIMID avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris-Cochin en charge du suivi national.

En tant que responsable de traitement, le laboratoire INRESA est tenu au respect des dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée. Ce traitement de données personnelles a pour finalités : la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à la tolérance du traitement initié dans le cadre de l'AAC, la nature et la fréquence des effets indésirables.

Vous bénéficiez par l'intermédiaire de votre médecin, d'un droit d'accès aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui, mais également d'un droit de portabilité, d'effacement de vos données personnelles ou une limitation du traitement. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données susceptibles d'être utilisées. Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-avant et vous opposer au traitement de vos données par l'intermédiaire soit de votre médecin, soit par un autre médecin de votre choix. Vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL). Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par PETINIMID est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur PETINIMID (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient, disponible également dans chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

PETINIMID 250 mg, capsule

Ethosuximide

- **Ce médicament n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une autorisation d'accès compassionnel (AAC) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament** : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que PETINIMID 250 mg, capsule molle et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PETINIMID 250 mg, capsule molle ?
3. Comment prendre PETINIMID 250 mg, capsule molle ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PETINIMID 250 mg, capsule molle ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE PETINIMID 250 mg, capsule molle ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptique - code ATC : NO3AD01

Traitement de certains types de crises d'épilepsie (absences) de l'adulte et de l'enfant en cas de mauvaise observance du traitement avec la solution buvable actuellement disponible.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PETINIMID 250 mg, capsule molle ?

Ne prenez jamais PETINIMID 250 mg, capsule molle :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- En association avec le millepertuis (plante utilisée pour traiter la dépression)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre PETINIMID.

Dites en particulier à votre médecin :

- si vous avez une maladie du foie ou des reins
- si vous souffrez de porphyrie (une maladie métabolique rare).
- si vous avez actuellement une maladie mentale ou psychiatrique ou si vous en avez eu dans le passé, dans ce cas le traitement avec PETINIMID peut donner des effets indésirables comme l'irritation, l'agitation, des états d'anxiété, l'impatience, l'agressivité, des difficultés pour se concentrer ou d'autres perturbations mentales.

- si vous notez des signes suggérant une infection (comme maux de gorge, fièvre), consultez votre médecin immédiatement. Cela peut signifier une modification de votre formule sanguine, mettant parfois en jeu le pronostic vital, un examen sanguin doit être fait immédiatement.
- si vous avez des réactions allergiques de la peau ou des modifications du sang, (pour des symptômes précoces voir la rubrique "Effets indésirables possibles"), demander un avis médical immédiatement. Votre médecin peut devoir changer votre traitement pour un autre médicament.
- si vous prévoyez une grossesse pendant le traitement avec PETINIMID ou si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, consultez immédiatement votre médecin (voir la rubrique "Grossesse et allaitement" ci-dessous).

Si PETINIMID est donné seul pour traiter un patient présentant plusieurs types des crises, la fréquence de certaines crises peut augmenter. Un médicament antiépileptique supplémentaire est nécessaire. Il est donc important de suivre l'avis de votre médecin.

Pendant votre traitement, votre médecin va vous prescrire régulièrement des examens de sang, d'urine et de la fonction hépatique. Assurez-vous que tous ces examens cliniques et de laboratoire soient faits strictement comme ils sont prescrits.

L'utilisation d'antiépileptiques pendant une longue durée peut provoquer une baisse des performances chez certains patients (exemple : baisse de réussite scolaire chez les enfants et les adolescents). Cet effet n'a pas été établi avec PETINIMID mais il ne peut pas être écarté.

Des pensées autodestructrices ou suicidaires ont également été observées chez un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques tels que PETINIMID. Si vous avez ce type de pensées, contactez immédiatement votre médecin.

Autres médicaments et PETINIMID 250 mg, capsule molle

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ce médicament ne doit pas être administré en association avec le millepertuis.

Les médicaments ou d'autres substances peuvent modifier leurs effets.

Cela s'applique aussi aux autres médicaments antiépileptiques utilisés avec PETINIMID.

L'acide valproïque ou le valproate de sodium peuvent augmenter ou diminuer l'effet de PETINIMID. La carbamazépine peut réduire l'effet de PETINIMID. L'utilisation de PETINIMID peut augmenter l'effet de la phénytoïne.

Pendant le traitement avec PETINIMID, l'utilisation d'hypnotiques ou de tranquillisants doit être évitée, car cela augmente l'effet sédatif.

Pour la même raison, vous ne devez pas boire d'alcool pendant le traitement avec PETINIMID.

PETINIMID 250 mg, capsule molle avec des aliments et boissons et de l'alcool

PETINIMID doit être pris avec de la nourriture.

Aussi longtemps que vous êtes traité avec PETINIMID vous ne devez pas boire de boissons alcoolisées.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Pendant la grossesse ou l'allaitement, vous ne devez prendre PETINIMID seulement si votre médecin vous a vraiment dit de le faire. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Si vous avez déjà pris PETINIMID avant le début de la grossesse, vous ne devez pas arrêter le traitement sans avoir consulté votre médecin avant, car l'arrêt brutal du traitement peut être dangereux pour vous et le bébé. Après avoir attentivement évalué les risques potentiels, votre médecin peut vous dire de prendre PETINIMID pour le traitement de votre épilepsie alors que vous êtes enceinte car les crises épileptiques peuvent représenter un risque important pour la mère et l'enfant. D'autre part le risque de malformations chez l'enfant est connu pour être légèrement plus élevé si la mère prend des antiépileptiques pendant la grossesse, en particulier si plusieurs antiépileptiques sont associés. Votre médecin va donc établir avec soin le bon dosage (qui sera le plus bas possible), prescrire tous les examens appropriés et si nécessaire un supplément d'acide folique ou de vitamine K pour diminuer les risques.

Allaitement

PETINIMID passe dans le lait maternel et est absorbé par l'enfant. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre PETINIMID et continuer l'allaitement de votre enfant.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Attention : PETINIMID peut affecter votre réactivité et votre capacité à conduire.

Au début du traitement vous ne devez donc pas conduire, utiliser des machines ou avoir tout autre activité potentiellement dangereuse. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin décidera si vous pouvez conduire un véhicule ou utiliser une machine.

PETINIMID 250 mg, capsule molle contient des parabènes (p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique, p-hydroxybenzoate de propyle sodique).

Ces conservateurs peuvent être à l'origine de réactions allergiques (parfois retardées).

3. COMMENT PRENDRE PETINIMID 250 mg, capsule molle ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de :

Adulte et patients âgés (>65 ans) et enfants de plus de 6 ans

Le traitement commence avec de faibles doses – 500 mg (2 capsules) par jour puis une augmentation de 250 mg tous les 5 à 7 jours jusqu'au contrôle, habituellement la dose journalière est de 1000 à 1500 mg par jour. Occasionnellement elle peut atteindre 2000 mg (8 capsules) par jour, prises en plusieurs fois si nécessaire.

La modification des doses est uniquement effectuée après consultation de votre médecin.

Utilisation chez les enfants

Cette forme pharmaceutique n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route). La forme en solution buvable est préférable pour cette population ou pour les personnes ayant des difficultés à avaler.

Pour les **patients avec une perturbation sévère de la fonction des reins ou du foie**, le médecin vous prescrira un dosage plus faible.

Prenez note que :

Ethosuximide est dialysable. Les patients sous hémodialyse devront donc avoir une dose supplémentaire après chaque dialyse ou avoir une répartition différente des doses dans la journée. Au cours d'une dialyse de 4 heures, entre 39 et 52% de la dose sont éliminés.

Mode d'administration

Prendre par voie orale (par la bouche).

Habituellement, la dose journalière prescrite par votre médecin est prise en deux ou trois fois.

Avaler les capsules sans les croquer avec suffisamment de liquide pendant les repas.

Durée du traitement

Le traitement de l'épilepsie est généralement donné pendant une longue période, habituellement plusieurs années. Votre médecin décidera de tous les changements de dose nécessaires, de la durée du traitement et du moment et de la méthode d'arrêt du traitement.

Comme avec tous les médicaments antiépileptiques, il est important de prendre PETINIMID régulièrement. Ne jamais arrêter le traitement brutalement.

Si vous avez pris plus de PETINIMID 250 mg, capsule molle que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Le surdosage de PETINIMID provoque une augmentation de la fatigue, léthargie, changement d'humeur ou agitation, parfois aussi de l'irritabilité. Avec en plus, nausée, vomissement et diminution des fonctions cérébrales (pouvant parfois aller jusqu'au coma et une respiration difficile voire une paralysie respiratoire) peuvent apparaître. Une assistance médicale immédiate est nécessaire.

Si vous oubliez de prendre PETINIMID 250 mg, capsule molle :

Si vous vous en apercevez peu de temps après l'heure prévue de la prise, prenez la dose habituelle.

Si vous vous en apercevez peu de temps avant la prise suivante, ne doublez pas la dose. Ensuite continuer comme précédemment.

Si vous arrêtez de prendre PETINIMID 250 mg, capsule molle :

N'arrêtez pas de prendre PETINIMID sans avoir consulté votre médecin avant, même si vous n'avez plus de crises. L'arrêt (ou la diminution importante des doses) peut provoquer une réapparition des crises.

Tout changement du dosage, augmentation ou arrêt d'un autre médicament et particulièrement l'arrêt du traitement doivent être fait progressivement sur plusieurs semaines et toujours sous surveillance médicale.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin si vous avez une perturbation grave de votre état général avec de la fièvre, une éruption cutanée, gonflement des muqueuses, des cloques dans la bouche et ou au niveau génital.

Effets indésirables

Peu fréquent (chez 1 à 100 patients traités)

- Somnolence, mal de tête, vertige, hyperactivité, euphorie, irritabilité, perturbation des mouvements ou de la démarche et envie de dormir ou trouble du sommeil
- Aux dosages élevés, diminution de l'appétit et perte de poids
- Aux dosages journaliers élevés ou chez les patients se plaignant de l'estomac comme des douleurs à l'estomac ou du ventre, nausée, vomissement, hoquet, spasme et diarrhée ; gonflement de la langue et du palais. Ces effets sont généralement transitoires, rarement graves et ne nécessitent normalement pas l'arrêt du traitement.

Très rare (chez 1 à 10 000 patients traités)

- Augmentation du désir sexuel, psychose paranoïaque et augmentation de la dépression avec une possible tendance suicidaire
- Sclérodémie (épaississement de la peau), hirsutisme (augmentation des poils et des cheveux).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Modifications sanguines qui peuvent être graves dans certains cas. Ces modifications de la formule sanguine peuvent être associées aux symptômes suivants : élévation de la température, symptôme grippal, modification au niveau de la peau ou des muqueuses
- Réactions allergiques, urticaire et autres réactions cutanées dont démangeaison, éruptions cutanées, lupus érythémateux disséminé
- Irritation, agitation, anxiété, agressivité, difficulté à se concentrer ou autres modifications psychologiques (particulièrement chez les patients avec antécédents de situations équivalentes)
- Symptômes parkinsoniens et hypersensibilité à la lumière
- Myopie
- Modifications des paramètres hépatiques, porphyrie (maladie métabolique rare qui peut provoquer des atteintes hépatiques dans les cas graves)
- Modifications des paramètres rénaux

- Saignement vaginal
- Modifications des paramètres biologiques (formule sanguine, foie et rein)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER PETINIMID 250 mg, capsule molle ?

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

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

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient PETINIMID 250 mg, capsule molle

- La substance active est :
éthosuximide 250 mg
Pour une capsule molle
- Les autres composants sont : p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique, p-hydroxybenzoate de propyle sodique, polyéthylène glycol 400, gélatine, glycérol, éthylvanilline, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune

Qu'est-ce que PETINIMID 250 mg, capsule molle et contenu de l'emballage extérieur

Capsule molle de couleur ivoire.

Boîte de 100 capsules molles dans des bilsters en PVC/PVDC/aluminium

Exploitant de l'autorisation d'accès compassionnel

INRESA SAS
1 RUE JEAN MONNET
68870 BARTENHEIM

Fabricant

G.L. PHARMA GmbH
SCHLOSSPLATZ 1
8502 LANNACH
AUTRICHE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

11/2021

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue du ou des effets indésirables sur le site internet de l'ANSM à la rubrique « Déclarer un effet indésirable » (www.ansm.sante.fr).

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.