

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Zelys 5 mg comprimés à croquer pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient :

Substance active :

Pimobendane 5 mg

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

Comprimé rond beige à brun clair, avec deux lignes de sécabilité sur une face.

Le comprimé peut être divisé en deux ou quatre parts égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les chiens :

Traitement de l'insuffisance cardiaque congestive due à une cardiomyopathie dilatée ou à une insuffisance valvulaire (régurgitation valvulaire mitrale et/ou tricuspide). (Voir aussi rubrique « Posologie et voie d'administration »).

Traitement de la cardiomyopathie dilatée (CMD) au stade préclinique (asymptomatique avec augmentation du diamètre ventriculaire gauche en fin de systole et en fin de diastole) chez le Dobermann après diagnostic échocardiographique de la maladie cardiaque (voir rubriques « Mises en garde particulières à chaque espèce cible » et « Précautions particulières d'emploi »).

Traitement de la maladie valvulaire mitrale dégénérative (MVD) au stade préclinique (asymptomatique avec souffle cardiaque systolique mitral et confirmation d'une augmentation de la taille du cœur) afin de retarder l'apparition des signes cliniques d'insuffisance cardiaque (voir rubriques « Mises en garde particulières à chaque espèce cible » et « Précautions particulières d'emploi »).

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser le pimobendane en cas de cardiomyopathies hypertrophiques ou de maladies pour lesquelles l'amélioration du débit cardiaque n'est pas possible pour des raisons fonctionnelles ou anatomiques (par exemple, une sténose aortique).

Le pimobendane étant principalement métabolisé *via* le foie, il ne doit pas être utilisé chez les chiens présentant un dysfonctionnement hépatique important (voir aussi rubrique « Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte »).

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Le produit n'a pas été testé dans les cas de CMD asymptomatique chez le Doberman en fibrillation atriale ou en tachycardie ventriculaire prolongée.

Le produit n'a pas été testé dans les cas de maladie valvulaire mitrale dégénérative (MVD) asymptomatique chez les chiens en tachyarythmie supraventriculaire et/ou ventriculaire importante.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

La glycémie doit être contrôlée régulièrement durant le traitement chez les chiens souffrant de diabète sucré.

Pour l'utilisation au «stade préclinique» de la cardiomyopathie dilatée (asymptomatique avec augmentation du diamètre ventriculaire gauche en fin de systole et en fin de diastole), un diagnostic doit être établi au moyen d'un examen cardiaque complet (incluant un examen échocardiographique et, si possible, un enregistrement Holter).

Pour l'utilisation au stade préclinique de la maladie valvulaire mitrale dégénérative (stade B2, selon le consensus de l'ACVIM : asymptomatique avec souffle mitral $\geq 3/6$ et cardiomégalie due à la maladie valvulaire dégénérative), un diagnostic doit être établi au moyen d'un examen clinique et cardiaque complet qui doit comprendre une échocardiographie ou une radiographie, le cas échéant (voir aussi rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

La surveillance de la fonction et de la morphologie cardiaques est recommandée chez les animaux traités avec le pimobendane (voir aussi rubrique « Effets indésirables (fréquence et gravité) »).

Les comprimés à croquer sont aromatisés. Conserver les comprimés hors de portée des animaux, afin d'éviter toute ingestion accidentelle.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

L'ingestion accidentelle, notamment chez l'enfant, pourrait conduire à l'apparition de tachycardie, d'hypotension orthostatique, de rougeur de la face et de céphalées.

En cas d'ingestion accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquetage.

Se laver les mains après utilisation.

Après avoir prélevé le nombre de comprimés nécessaire, refermer immédiatement le flacon.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de rares cas, un léger effet chronotrope positif (augmentation du rythme cardiaque) et des vomissements peuvent apparaître. Cependant, ces effets sont dose-dépendants et peuvent être évités en réduisant la dose administrée.

Dans de rares cas une diarrhée transitoire, une anorexie ou une léthargie ont été observées.

Bien qu'une relation de causalité avec le pimobendane n'ait pas été clairement établie, dans de très rares cas, des signes d'atteinte de l'hémostase primaire (pétéchies sur les muqueuses, hémorragies sous cutanées) ont pu être observés au cours du traitement. Ces signes disparaissent à l'arrêt du traitement.

Dans de rares cas, une augmentation de la régurgitation mitrale a été observé chez les chiens souffrant de maladie valvulaire mitrale durant le traitement de longue durée avec du pimobendane.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)

- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Les études de laboratoire menées sur les rats et des lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes ou fœtotoxiques. Cependant, ces études ont mis en évidence des effets maternotoxiques et embryotoxiques à fortes doses, et ont aussi montré que le pimobendane est excrété dans le lait. L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez les chiennes gestantes ou allaitantes. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre la strophantine, glycoside cardiaque, et le pimobendane n'a été observée dans les études pharmacologiques. L'accroissement de la contractilité cardiaque induite par le pimobendane est atténué par les inhibiteurs calciques vérapamil et diltiazem et par le bêtabloquant propranolol.

4.9 Posologie et voie d'administration

Ne pas dépasser la dose recommandée.

Déterminer précisément le poids corporel avant traitement pour garantir une dose correcte.

Les comprimés doivent être administrés par voie orale à une dose comprise entre 0,2 mg et 0,6 mg de pimobendane/kg de poids corporel par jour. La dose quotidienne conseillée est de 0,5 mg de pimobendane/ kg de poids corporel. La dose doit être divisée en deux administrations (0,25 mg / kg de poids corporel chacune), en utilisant une combinaison appropriée de comprimés entiers, demi ou quart de comprimés. La moitié de la dose le matin et l'autre moitié environ 12 heures plus tard.

Chaque dose doit être administrée environ une heure avant le repas. Le comprimé peut être pris spontanément par l'animal ou placé sous la langue.

Ce qui correspond à : 1 comprimé à croquer de 5 mg le matin et un comprimé à croquer de 5 mg le soir, pour un poids corporel de 20 kg.

Les comprimés sont divisibles en 4 pour les comprimés de 5 et 10 mg et sont divisibles en 2 pour le comprimé de 1,25 mg.

Le pimobendane peut être associé à un diurétique, comme le furosémide par exemple.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Un surdosage peut provoquer un effet chronotrope positif, des vomissements, une apathie, une ataxie, des souffles cardiaques ou une hypotension. Il est alors nécessaire de réduire la dose et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

Lors d'exposition prolongée (6 mois) chez le chien Beagle sain à 3 à 5 fois la dose recommandée, un épaissement de la valvule mitrale et une hypertrophie ventriculaire gauche ont été observés chez certains chiens. Ces changements sont d'origine pharmacodynamique.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : stimulants cardiaques autres que les glycosides cardiaques, inhibiteurs de la phosphodiesterase.

Code ATCvet : QC01CE90

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le pimobendane, un dérivé du benzimidazole-pyridazinone, a une action inotrope non-glycoside et non-sympathomimétique possédant de puissantes propriétés vasodilatatrices.

Le pimobendane exerce ses effets stimulants du myocarde par un double mécanisme d'action: un accroissement de la sensibilité au calcium des myofilaments cardiaques et une inhibition de la phosphodiesterase (type III). Ainsi l'effet inotrope positif n'est déclenché ni par une action similaire à celle des glycosides cardiaques ni par un mécanisme sympathomimétique.

En cas d'insuffisance valvulaire symptomatique, lors d'utilisation en association avec le furosémide, le produit a démontré une amélioration de la qualité de vie et un allongement de la durée de vie chez les chiens traités.

Dans un nombre limité de cas de cardiomyopathies dilatées symptomatiques, lors d'utilisation en association avec le furosémide, l'énalapril et la digoxine, le produit a démontré une amélioration de la qualité de vie et un allongement de la durée de vie chez les chiens traités.

Lors d'une étude randomisée et contrôlée contre placebo incluant 363 chiens souffrant de maladie valvulaire mitrale dégénérative préclinique, tous les chiens inclus présentaient les critères suivants : âge ≥ 6 ans, poids corporel $\geq 4,1$ et ≤ 15 kg, souffle cardiaque systolique caractéristique d'intensité modérée à élevée (grade $\geq 3/6$) avec intensité maximale et zone mitrale; confirmation échocardiographique de maladie valvulaire mitrale dégénérative (MVD) avancée caractérisée par des lésions valvulaires mitrale typiques, des signes échocardiographiques de dilatation atriale gauche et ventriculaire gauche et des signes radiographiques de cardiomégalie (Le score Buchana connu sous l'appellation « vertebral heart scale » (VHS) $> 10,5$). Le délai médian d'apparition des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou de mort ou euthanasie d'origine cardiaque a été prolongé d'environ 15 mois chez ces chiens. De plus, une réduction de la taille du cœur a été observée chez ces chiens traités avec le pimobendane au stade préclinique de la maladie valvulaire mitrale dégénérative. En outre, le temps de survie total a été prolongé d'environ 170 jours chez tous les chiens recevant le pimobendane indépendamment de la cause de leur mort (mort/euthanasie d'origines cardiaque et non cardiaque). La mort ou l'euthanasie d'origine cardiaque est survenue, avant l'apparition des signes cliniques de l'insuffisance cardiaque congestive, chez 15 chiens du groupe pimobendane et 12 chiens du groupe placebo. Les chiens du groupe pimobendane sont restés plus longtemps dans l'étude (347,4 années-patient) que ceux du groupe placebo (267,7 années-patient), entraînant une fréquence d'apparition plus faible.

Lors d'une étude randomisée et contrôlée contre placebo incluant des Dobermanns souffrant de cardiomyopathie dilatée au stade préclinique (asymptomatique avec augmentation du diamètre ventriculaire gauche en fin de systole et en fin de diastole après diagnostic échocardiographique), le délai d'apparition de l'insuffisance cardiaque congestive ou de la mort subite était allongé et le temps de survie était prolongé chez les chiens ayant reçu du pimobendane. De plus, une réduction de la taille du cœur était observée chez les chiens traités avec le pimobendane au stade préclinique de la cardiomyopathie dilatée. L'évaluation de l'efficacité est basée sur les données provenant de 19 (sur 39) et 25 (sur 37) chiens ayant atteint le critère principal d'efficacité, respectivement dans les groupes pimobendane et placebo.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption :

Après administration orale de pimobendane, la biodisponibilité absolue de la substance active est de 60 - 63%. Cette biodisponibilité étant considérablement réduite quand le pimobendane est administré avec de la nourriture ou peu de temps après, il est recommandé de traiter les animaux environ 1 heure avant le repas.

Après administration orale de 0,25 mg / kg de poids corporel de pimobendane, la concentration plasmatique maximale était de 17,4 $\mu\text{g} / \text{L}$ (Cmax moyenne) et l'Aire Sous la Courbe était de 20,9 h. $\mu\text{g} / \text{L}$ (ASC_{0-t} moyenne).

Distribution :

Le volume de distribution est de 2,6 L/kg, ce qui indique que le pimobendane est distribué facilement dans les tissus. Le taux de liaison moyen aux protéines plasmatiques est de 93%.

Métabolisme :

Le pimobendane est déméthylé par oxydation en son principal métabolite actif (UD-CG 212). Les autres métabolites sont les conjugués de phase II du UD-CG-212, essentiellement des glucuronides et des sulfates.

Elimination :

La demi-vie plasmatique du pimobendane est de 0,4 heures, ce qui correspond à une clairance élevée de 90 ml/min/kg et à un temps de résidence moyen court de 0,5 heure.

Le principal métabolite actif est éliminé avec une demi-vie plasmatique de 2 heures. Presque toute la dose est éliminée via les fèces.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Acide stéarate
Copovidone
Croscarmellose sodique
Acide malique
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Levure séchée (de *Saccharomyces cerevisiae*)
Poudre de foie de porc

6.2 Incompatibilités majeures

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 18 mois.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 4 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon soigneusement fermé de façon à protéger de l'humidité.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Les comprimés sont fournis dans un flacon à vis en polyéthylène haute densité fermé avec un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant.

5 mg comprimés: flacon de 150 ml contenant 60 comprimés

6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

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

Ceva Santé Animale NV/SA
Metrologielaan 6
1130 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V526791

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15/03/2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

15/03/2018

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire