

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Phenoleptil 100 mg, comprimés pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient :

Substance active :

Phénobarbital 100 mg

Excipients :

Composition qualitative en excipients et autres composants
Arôme poulet
Levure déshydratée
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Comprimé blanc à blanc cassé, circulaire, convexe, tacheté de brun et avec une barre de sécabilité sur une face (13 mm de diamètre).

Les comprimés peuvent être divisés en deux ou quatre parties égales.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Chiens.

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Chez le chien :

- Prévention des crises d'épilepsie.

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à d'autres barbituriques, ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les animaux souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Ne pas utiliser chez les animaux souffrant de troubles rénaux ou cardiovasculaires graves.

Ne pas utiliser chez les chiens pesant moins de 10 kg.

3.4 Mises en gardes particulières

La décision de commencer un traitement antiépileptique avec le phénobarbital doit être évaluée au cas par cas et doit être adaptée au nombre, à la fréquence, à la durée et à la sévérité des crises chez les chiens.

En général, il est recommandé d'initier un traitement en cas de crise unique survenant plus d'une fois toutes les 4 à 6 semaines, de crises en série (c'est-à-dire plus d'une crise en l'espace de 24 h) ou lorsque l'animal est reconnu comme épileptique indépendamment de la fréquence des crises. Sous traitement, les crises épileptiques disparaissent chez certains chiens. Elles ne font que diminuer chez d'autres. Chez d'autres chiens encore, le traitement n'a pas d'effet sur les crises.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

Une attention particulière devra être portée aux animaux présentant une insuffisance rénale, une hypovolémie, une anémie, une insuffisance cardiaque ou respiratoire.

Avant la mise en place du traitement, les paramètres hépatiques doivent être mesurés

Les risques d'effets indésirables liés à la toxicité hépatique de la molécule peuvent être réduits ou différés en utilisant la dose efficace la plus faible possible. Il est recommandé de surveiller les paramètres hépatiques en cas de traitement prolongé.

Il est recommandé d'évaluer l'état clinique de l'animal traité 2 à 3 semaines après l'instauration du traitement, puis tous les 4 à 6 mois, en mesurant par exemple les enzymes hépatiques et les acides biliaires sériques. Il est important de noter que, suite à une crise, l'hypoxie peut entraîner une élévation des taux d'enzymes hépatiques.

Le phénobarbital peut augmenter l'activité de la phosphatase alcaline et des transaminases. Ces taux peuvent témoigner de modifications non pathologiques, mais pourraient également représenter des signes d'hépatotoxicité. Aussi, en cas de suspicion d'hépatotoxicité, il est recommandé d'effectuer des bilans hépatiques. Une augmentation des enzymes hépatiques ne nécessite pas toujours de réduire la dose de phénobarbital si les concentrations sériques en acides biliaires demeurent dans l'intervalle physiologique.

Au regard de cas isolés d'hépatotoxicité associée à un traitement combiné de molécules anticonvulsivantes, il est recommandé :

1. d'évaluer la fonction hépatique avant d'initier le traitement (par exemple, en dosant le taux d'acides biliaires).
2. de suivre les concentrations sériques thérapeutiques en phénobarbital pour retenir la dose efficace la plus faible à utiliser. Généralement les concentrations entre 15 et 45 µg/mL sont efficaces pour contrôler l'épilepsie.
3. de contrôler régulièrement la fonction hépatique (tous les 6 à 12 mois).
4. de faire régulièrement un bilan des crises convulsives.

Les comprimés sont aromatisés. Afin d'éviter toute ingestion accidentelle, conserver les comprimés hors de la portée des animaux.

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

Les barbituriques peuvent entraîner une hypersensibilité. Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux barbituriques doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Administrer le médicament vétérinaire avec précaution. Il est conseillé de porter des gants jetables lors de l'administration du médicament vétérinaire afin de limiter les contacts avec la peau. Se laver soigneusement les mains après chaque utilisation.

Une ingestion accidentelle peut entraîner une intoxication, et peut être fatale, en particulier chez les enfants. Prendre un maximum de précautions pour que les enfants n'entrent pas en contact avec le produit. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin, en avertissant d'une intoxication aux barbituriques, et montrez-lui la notice ou l'étiquette. Si possible, le médecin doit être informé de l'heure de l'ingestion et de la quantité ingérée, pour lui permettre d'adapter au mieux le traitement à apporter.

Le phénobarbital est tératogène et peut être toxique pour les enfants à naître et les enfants allaités ; il peut altérer le développement cérébral et induire des troubles cognitifs. Le phénobarbital est excrété dans le lait maternel. Les femmes enceintes, en âge de procréer ou qui allaitent doivent éviter toute ingestion accidentelle et tout contact cutané prolongé avec le produit.

Conserver ce médicament vétérinaire dans son emballage d'origine pour éviter toute ingestion accidentelle. Après ouverture d'une alvéole, remplacer les portions de comprimés entamés dans l'alvéole du blister et remplacer le blister dans l'emballage extérieur.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Chiens :

Rare (1 à 10 animaux / 10 000 animaux traités) :	Ataxie ^{a,d} , étourdissements ^a Léthargie ^a
Très rare (< 1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés) :	Somnolences – trouble neurologique ^a , sédation ^d Hyperexcitabilité ^b Polyurie ^c Polydipsie ^c , polyphagie ^c Toxicose hépatique ^e Pancytopénie ^{f,g} , neutropénie ^g , réduction du taux de thyroxine ^h

^a En début de traitement. Ces effets sont habituellement transitoires et disparaissent chez la plupart des animaux lors de la poursuite du traitement.

^b Effet paradoxal, survenant en particulier au début d'un premier traitement. Cette hyperexcitabilité n'étant pas liée à un surdosage, aucune réduction posologique n'est nécessaire.

^c Peuvent survenir à des concentrations sériques thérapeutiques actives moyennes ou élevées. Ces effets peuvent être atténués en limitant l'absorption d'eau et de nourriture.

^d Deviennent souvent problématiques lorsque les taux sériques atteignent les limites supérieures de l'intervalle thérapeutique.

^e Associée à des concentrations plasmatiques élevées.

^f Immunotoxique.

^g Résultent d'effets délétères du phénobarbital sur les cellules souches de la moelle osseuse. Ces réactions disparaissent à l'arrêt du traitement.

^h N'indique pas nécessairement une hypothyroïdie. Un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne ne devra être instauré que si des signes cliniques de la maladie sont constatés.

En cas d'effets indésirables sévères, il est recommandé de réduire la dose de phénobarbital administrée.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

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

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation.

Gestation :

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Les études chez des animaux de laboratoire ont mis en évidence une action du phénobarbital sur la croissance prénatale, en particulier des modifications irréversibles sur le développement neurologique et sexuel. Le traitement au phénobarbital pendant la gestation a été associé à une tendance aux saignements hémorragiques chez les nouveau-nés.

L'épilepsie maternelle pourrait être un facteur additionnel pouvant altérer le développement fœtal. Dans la mesure du possible, toute gestation doit donc être évitée chez les chiennes épileptiques. En cas de gestation, le risque que le traitement entraîne une augmentation du nombre d'anomalies congénitales doit être mis en balance avec le risque pris en interrompant le traitement pendant la gestation. L'interruption du traitement n'est pas conseillée, mais la dose doit être aussi faible que possible.

Le phénobarbital traverse la barrière placentaire et, à doses élevées, des symptômes de sevrage (réversibles) peuvent apparaître chez les nouveau-nés.

Lactation :

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Le phénobarbital est excrété en faible quantité dans le lait maternel et les effets sédatifs indésirables doivent être étroitement surveillés chez les chiots allaités. Le sevrage précoce est une possibilité à envisager. Si des symptômes de sédation, susceptibles d'interférer avec l'allaitement apparaissent chez les nouveau-nés, un allaitement artificiel devra être mis en place.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

A la dose thérapeutique, en traitement anti-épileptique, le phénobarbital est un inducteur des protéines plasmatiques (telles que la glycoprotéine acide $\alpha 1$, GPA), auxquelles se lient les médicaments. De ce fait, il convient de prêter une attention particulière aux caractéristiques pharmacocinétiques et aux doses des médicaments administrés simultanément.

L'administration concomitante de phénobarbital conduit à une diminution des concentrations plasmatiques de la cyclosporine, des hormones thyroïdiennes et de la théophylline. L'efficacité de ces substances s'en trouve réduite.

La cimétidine et le kétoconazole sont des inhibiteurs des enzymes hépatiques. L'administration concomitante de cimétidine ou de kétoconazole peut provoquer une augmentation de la concentration sérique en phénobarbital.

L'utilisation concomitante de bromure de potassium augmente les risques de pancréatite.

L'administration concomitante d'autres médicaments ayant une action dépressive sur le système nerveux central, comme les analgésiques narcotiques, les dérivés morphiniques, les phénothiazines, les antihistaminiques, la clomipramine et le chloramphénicol, peut augmenter les effets du phénobarbital.

L'administration concomitante de phénobarbital peut stimuler le métabolisme et réduire les effets des anti-épileptiques, du chloramphénicol, des corticostéroïdes, de la doxycycline, des bêtabloquants et du métronidazole.

L'administration concomitante de phénobarbital atténue l'efficacité des contraceptifs oraux.

L'administration concomitante de phénobarbital peut réduire l'absorption de la griséofulvine.

Les principes actifs suivants peuvent abaisser le seuil convulsif : quinolones, bêta-lactamines à doses élevées, théophylline, aminophylline, cyclosporine et propofol, par exemple. Les médicaments pouvant modifier le seuil convulsif ne doivent être utilisés qu'en cas de réelle nécessité et lorsqu'il n'existe aucune alternative plus sûre.

L'administration de comprimés de phénobarbital en même temps que de la primidone n'est pas recommandée tant donné que la primidone est principalement métabolisée en phénobarbital.

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie orale.

Doses à administrer :

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de phénobarbital par kg de poids corporel deux fois par jour. La barre de sécabilité sur une face du comprimé permet de le diviser en deux (chaque partie contenant 50 mg de phénobarbital) ou quatre (chaque partie contenant 25 mg de phénobarbital) parties égales.

Pour un traitement efficace, les comprimés doivent être administrés à heure fixe chaque jour. Le traitement des chiens de moins de 10 kg devrait démarrer avec les comprimés Phenoleptil 12,5 mg ou Phenoleptil 25 mg comprimés afin d'assurer l'administration d'une dose appropriée

Cette posologie devra au besoin être ajustée en fonction de l'efficacité clinique, des concentrations sanguines et de l'apparition d'effets indésirables. Le dosage nécessaire peut différer quelque peu selon les individus et selon la nature et la sévérité des troubles. Voir également la rubrique « Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles ».

Les concentrations sériques du phénobarbital devront être mesurées une fois le niveau d'équilibre atteint. Des échantillons de sang peuvent être prélevés en même temps pour permettre de déterminer les concentrations plasmatiques de phénobarbital de préférence au moment où la concentration est minimale, peu de temps avant la prochaine dose de phénobarbital. L'intervalle thérapeutique idéal pour la concentration sérique du phénobarbital est de 15 à 40 µg/mL. Si la concentration sérique du phénobarbital est inférieure à 15 µg/mL ou si les crises ne sont pas contrôlées, la dose peut être augmentée par paliers de 20 %, en veillant à ce que les concentrations sériques en phénobarbital ne dépassent pas 45 µg/mL. La dose finale varie considérablement d'un animal à l'autre (de 1 mg à 15 mg par kg de poids corporel deux fois par jour) en raison des différences d'excrétion du phénobarbital et des différences de sensibilité entre les animaux.

Si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante et si la concentration sérique en phénobarbital atteint environ 40 µg/mL, le diagnostic devra alors être revu et/ou un second anti-épileptique (par exemple bromures) devra être ajouté au protocole de traitement.

Si l'état d'un animal épileptique est stabilisé, il est déconseillé de procéder à une substitution entre cette formulation en comprimé et une autre formulation de phénobarbital. Toutefois, si un changement est inévitable, des précautions supplémentaires doivent être prises. Il est recommandé d'approcher autant que possible la posologie administrée avec la formulation antérieure, en tenant compte des concentrations sériques en phénobarbital. Le contrôle des effets indésirables et des dysfonctionnements hépatiques doit être assuré plus régulièrement jusqu'à confirmation de la stabilisation. Les mêmes protocoles de stabilisation que ceux utilisés lors de l'instauration des traitements doivent être suivis.

L'arrêt du traitement par le phénobarbital ou la transition entre deux traitements anti-épileptiques différents doivent être progressifs afin d'éviter une augmentation de la fréquence des crises.

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Les symptômes du surdosage sont :

- une dépression du système nerveux central avec des signes allant du sommeil au coma,
- des problèmes respiratoires,
- des problèmes cardiovasculaires, une hypotension et un choc conduisant à une insuffisance rénale et au décès de l'animal.

En cas de surdosage, éliminer de l'estomac le médicament vétérinaire ingéré, et apporter une assistance cardiovasculaire et respiratoire.

Les principaux objectifs de la prise en charge sont alors une thérapie symptomatique et de soutien intensive avec une attention particulière au maintien des fonctions cardiovasculaires, respiratoires et rénales et au maintien de l'équilibre électrolytique

Il n'existe pas d'antidote spécifique mais les stimulants du système nerveux central (comme le doxapram) peuvent stimuler le centre respiratoire.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Sans objet.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet : QN03AA02

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

Les effets anti-épileptiques du phénobarbital résultent probablement de deux mécanismes au moins, à savoir une réduction de la transmission monosynaptique, entraînant vraisemblablement une diminution de l'excitabilité neuronale et une élévation du seuil de stimulation électrique de l'aire motrice corticale.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de phénobarbital chez le chien, le médicament est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 4 à 8 heures. La biodisponibilité est comprise entre 86 et 96 %, le volume de distribution apparent est de 0,75 L/kg et une concentration sérique à l'équilibre est atteinte 2 à 3 semaines après l'instauration du traitement.

Environ 45 % de la concentration plasmatique est lié aux protéines. La métabolisation se fait par hydroxylation aromatique du groupe phényle en position para (p-hydroxyphénobarbital), et 25 % environ du médicament est excrété sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination varie considérablement d'un individu à l'autre ; elle est comprise entre 40 et 90 heures environ.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

Sans objet.

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.

Remettre tout comprimé sectionné dans la plaquette thermoformée ouverte et l'utiliser dans les 48 heures.

5.3 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur de façon à les protéger de la lumière. Les demi-comprimés doivent être conservés dans la plaquette thermoformée.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

100 comprimés dans une boîte en carton contenant 10 plaquettes thermoformées en aluminium/PVC contenant chacune 10 comprimés.

100 comprimés dans une boîte en carton contenant 10 plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PE/PVdC contenant chacune 10 comprimés.

500 comprimés dans une boîte en carton contenant 50 plaquettes thermoformées en aluminium/PVC contenant chacune 10 comprimés.

500 comprimés dans une boîte en carton contenant 50 plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PE/PVdC contenant chacune 10 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

BE-V437281 (aluminium/PVC)

BE-V661367 (aluminium/PVC/PE/PVdC)

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/04/2013

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

21/03/2025

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).