

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Soliphen 15 mg comprimés pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient :

Substance active:

Phénobarbital 15 mg

Excipients:

Composition qualitative en excipients et autres composants
Cellulose microcristalline
Amidon prégélatinisé
Lactose monohydraté
Silice colloïdale hydratée
Arôme de foie de porc
Levure de bière
Stéarate de magnésium

Comprimé blanc tacheté, oblong, avec 1 barre de sécabilité (des deux côtés).
Le comprimé peut être divisé en deux parts égales.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Chiens (pesant au moins 3 kg).

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Prévention des crises d'épilepsie généralisée.

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une insuffisance hépatique grave.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant des troubles rénaux ou cardiovasculaires importants.

Ne pas utiliser chez les chiens pesant moins de 3 kg.

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

3.4 Mises en gardes particulières

La nécessité de mettre en place un traitement antiépileptique à base de phénobarbital doit être évaluée pour chaque cas et dépend du nombre, de la fréquence, de la durée et de la sévérité des crises chez les chiens. Selon les recommandations générales, un traitement doit être mis en place quand une crise isolée survient plus d'une fois toutes les 4 à 6 semaines, en cas de crises en séries (c'est à dire plus d'une crise sur 24h) ou en cas de status epilepticus, quelle qu'en soit la fréquence.

La concentration sérique thérapeutique en phénobarbital doit être contrôlée pour permettre l'utilisation de la dose efficace la plus faible. En général, les concentrations entre 15 et 40 µg/mL sont efficaces pour contrôler l'épilepsie.

Certains chiens ne présentent plus de crise pendant le traitement, certains présentent uniquement une diminution des crises, et d'autres ne répondent pas au traitement.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles:

Des précautions particulières doivent être prises lors de la surveillance des petits chiens pesant de 3 à moins de 7,5 kg, pour lesquels la posologie ne peut pas commencer à 1 mg/kg de poids corporel par administration (correspondant à 2 mg/kg de poids corporel/jour), ou ne peut pas être ajustée conformément aux incrémentations recommandées de 20 %, voir rubrique 3.9.

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

Avant d'initier le traitement, un contrôle des paramètres hépatiques doit être réalisé.

Les risques d'effets indésirables hépatotoxiques 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.

L'état clinique de l'animal traité doit être évalué 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 sériques. Ceci peut correspondre à des modifications non pathologiques mais peut également indiquer une hépatotoxicité, il est donc recommandé d'effectuer des bilans hépatiques.

Une augmentation des taux d'enzymes hépatiques ne requiert pas toujours une diminution de la dose de phénobarbital, si le taux d'acides biliaires sériques reste 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.

L'arrêt du phénobarbital ou la transition vers ou depuis un autre type de traitement antiépileptique doit être réalisé graduellement pour éviter de provoquer une augmentation de la fréquence des crises.

Chez les animaux stabilisés, il est recommandé de ne pas passer d'une autre formulation à base de phénobarbital à ce médicament vétérinaire. Cependant, si cela ne peut être évité, alors des précautions supplémentaires doivent être prises. Ceci inclut des dosages sanguins plus fréquents pour s'assurer que le niveau thérapeutique est maintenu. La surveillance des effets indésirables et d'un dysfonctionnement hépatique doit être réalisée plus régulièrement jusqu'à ce que la stabilisation soit confirmée.

Les comprimés sont aromatisés. Afin d'éviter toute ingestion accidentelle, conserver les comprimés hors de 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. 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 médicament vétérinaire. Conserver le médicament vétérinaire dans son emballage d'origine pour éviter toute ingestion accidentelle. Après ouverture d'une alvéole, replacer les portions de comprimés entamés dans l'alvéole de la plaquette et replacer la plaquette dans l'emballage extérieur.

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 médicament vétérinaire.

Il est conseillé de porter des gants jetables lors de l'administration du médicament vétérinaire pour réduire le contact cutané.

En cas d'ingestion accidentelle, demander 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.

Bien se laver les mains après chaque utilisation.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement:

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Chiens :

Rare (1 à 10 animaux / 10 000 animaux traités):	Diarrhée, vomissements Ataxie ^{1,2,3}
Très rare (<1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés):	Polyphagie ¹ , polydipsie ¹ Polyurie ¹ Sédation ^{1,2,3} Hyperexcitabilité (paradoxale) ^{2,4} Pancytopénie ⁵ (immunotoxique), neutropénie ⁵ Toxicose hépatique ⁶ Taux bas de thyroxine (T4) ⁷ , Taux bas de thyroxine libre (FT4) ⁷

¹ effets habituellement transitoires, qui disparaissent avec la poursuite du traitement chez la plupart des patients.

² au début d'un premier traitement.

³ deviennent des préoccupations importantes lorsque les niveaux sériques atteignent les extrémités supérieures de la fourchette thérapeutique.

⁴ non liée à un surdosage donc aucune réduction posologique n'est nécessaire.

⁵ peut résulter des effets délétères du phénobarbital sur les cellules souches de la moelle osseuse ; disparaît à l'arrêt du traitement.

⁶ peut être due à des concentrations plasmatiques élevées.

⁷ sans que ceci n'indique nécessairement une hypothyroïdie. Un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne ne devra être instauré que si des signes cliniques de maladie sont constatés.

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

Une toxicité peut se manifester à des doses supérieures à 20 mg/kg/jour, ou quand la concentration plasmatique en phénobarbital dépasse 45 µg/mL.

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 lactation.

Gestation:

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

Les études menées chez les animaux de laboratoire ont mis en évidence une action du phénobarbital sur la croissance prénatale, en particulier des changements irréversibles lors du 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 peut être un facteur de risque additionnel pouvant altérer le développement foetal. 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, 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 doit être mis en place.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

À dose thérapeutique, en traitement antiépileptique, le phénobarbital est un inducteur des protéines plasmatiques (telles que la glycoprotéine acide $\alpha 1$, GPA) auxquelles se lient les médicaments. Par conséquent, il convient de prêter une attention particulière aux caractéristiques pharmacocinétiques et aux doses des médicaments administrés simultanément. La concentration plasmatique de la cyclosporine, des hormones thyroïdiennes et de la théophylline est diminuée en cas d'administration concomitante avec du phénobarbital. L'efficacité de ces substances est également diminuée.

La cimétidine et le kétoconazole sont des inhibiteurs des enzymes hépatiques : l'utilisation concomitante de phénobarbital peut induire une élévation de la concentration plasmatique en phénobarbital. L'utilisation concomitante de bromure de potassium augmente le risque de pancréatite.

L'utilisation 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 l'effet du phénobarbital.

Le phénobarbital peut augmenter le métabolisme, et donc diminuer l'effet des antiépileptiques, du chloramphénicol, des corticoïdes, de la doxycycline, des β -bloquants et du métronidazole.

La fiabilité des contraceptifs est plus faible.

Le phénobarbital peut réduire l'absorption de la griséofulvine.

Les médicaments suivants peuvent abaisser le seuil convulsif : quinolones, β -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 conjointement à la primidone n'est pas recommandée car la primidone est principalement métabolisée en phénobarbital.

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie orale.

Pour la nécessité de mise en place d'un traitement antiépileptique, voir la rubrique 3.4.

La dose requise peut varier entre les individus et selon la nature et la sévérité des troubles.

Le traitement doit être administré aux chiens par voie orale, en commençant par une dose de 2 à 5 mg de phénobarbital par kg de poids corporel par jour. La dose doit être divisée et administrée deux fois par jour. Le comprimé peut être divisé en 2 parts égales pour obtenir des doses de 7,5 mg.

Les comprimés doivent être administrés chaque jour à heure fixe pour un traitement efficace.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre n sont pas atteintes avant 1 à 2 semaines après initiation du traitement. Le plein effet du traitement n'est donc pas visible avant deux semaines, et les doses ne doivent pas être augmentées pendant ce laps de temps.

Tout ajustement de la dose initiale doit être fait sur la base de l'efficacité clinique, de la concentration sanguine en phénobarbital et de la survenue d'effets indésirables.

Du fait de différences dans l'excrétion du phénobarbital et de différences de sensibilité, les doses finales efficaces peuvent varier considérablement entre les individus (de 1 à 15 mg/kg 2 fois par jour). Si les crises ne sont pas contrôlées, la dose peut être augmentée par paliers de 20%, en vérifiant les taux plasmatiques en phénobarbital. La concentration plasmatique en phénobarbital doit être contrôlée une fois le niveau d'équilibre atteint, et si elle est inférieure à 15 µg/mL, la dose doit alors être ajustée en conséquence. Si les crises se reproduisent, la dose peut être augmentée jusqu'à une concentration plasmatique maximale de 45 µg/mL. Des concentrations plasmatiques élevées peuvent être associées à une hépatotoxicité.

Les prises de sang doivent être faites au même moment de la journée pour déterminer la concentration plasmatique en phénobarbital, de préférence en période creuse, juste avant la prochaine administration de phénobarbital.

Si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante et si la concentration plasmatique maximale en phénobarbital atteint environ 40 µg/mL, alors le diagnostic devra être reconsidéré et/ou un second antiépileptique (par exemple le bromure) devra être ajouté au protocole de traitement.

Les concentrations plasmatiques doivent être interprétées conjointement avec la réponse au traitement et l'évaluation clinique complète incluant une vérification des éventuels effets toxiques chez l'animal.

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

Les symptômes de surdosage sont :

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

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

La gestion a pour principaux objectifs un traitement de soutien et symptomatique intensif en veillant particulièrement au maintien des fonctions cardiovasculaire, respiratoire et rénale et au maintien de l'équilibre électrolytique.

Il n'existe pas d'antidote spécifique mais des 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 antiépileptiques du phénobarbital résultent probablement d'au moins deux mécanismes : 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 les chiens, 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 %. Environ 45 % de la concentration plasmatique est lié aux protéines. Le métabolisme se fait par une hydroxylation aromatique du groupe phényl en position para, et environ un tiers du médicament est excrété sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination varie considérablement selon les individus et est comprise entre 40 et 90 heures environ. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ne sont pas atteintes avant 1 à 2 semaines après initiation du traitement.

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: 30 mois

5.3 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25° C. À conserver dans l'emballage d'origine. Les fractions de comprimés doivent être replacées dans l'alvéole de la plaquette et la plaquette dans la boîte. Les portions de comprimés restantes doivent être administrées lors de la prochaine administration.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Plaquette thermoformée PVC/aluminium

Boîte en carton de 5 plaquettes thermoformées de 12 comprimés.

Boîte en carton de 8 plaquettes thermoformées de 12 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

DOMES PHARMA

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

BE : BE-V599324

LU : V 355/22/05/2087

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

BE : 16/05/2022

LU : 09/02/2022

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

16/01/2026

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>).