

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Pexion 100 mg comprimés pour chiens

Pexion 400 mg comprimés pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient :

Substance active :

Imépitoïne 100 mg

Imépitoïne 400 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés blancs, oblongs, sécables en deux parties, imprimés en creux avec le logo « I 01 » (100 mg) ou « I 02 » (400 mg) sur une face.

Le comprimé peut être divisé en deux parties égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Réduction de la fréquence des crises généralisées d'épilepsie idiopathique chez le chien, après évaluation soigneuse des alternatives de traitement.

Réduction de l'anxiété et de la peur associées à la phobie des bruits chez les chiens.

4.3 Contre-indications

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

Ne pas utiliser chez les chiens présentant une altération sévère de la fonction hépatique ou de sévères troubles rénaux ou cardiovasculaires.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Epilepsie idiopathique :

La réponse pharmacologique à l'imépitoïne peut varier et son efficacité peut ne pas être complète. Sous traitement, certains chiens seront indemnes de crises, d'autres présenteront une réduction du nombre de crises, alors que d'autres ne répondront pas au traitement. Pour cette raison, une attention particulière devra précéder toute décision de traiter avec de l'imépitoïne un chien stabilisé avec un traitement différent. Chez les chiens ne répondant pas au traitement, un accroissement de la fréquence des crises pourrait être observé. En cas de contrôle inadéquat des crises, des mesures diagnostiques approfondies et un autre traitement antiépileptique devront être considérés. Quand la transition entre différentes thérapies antiépileptiques est médicalement exigée, celle-ci devrait être faite graduellement et sous surveillance clinique appropriée.

L'efficacité du médicament vétérinaire chez les chiens en état de mal épileptique et présentant des

crises en série n'a pas été investiguée. Par conséquent, l'imépitoinne ne doit pas être utilisée comme traitement de première intention chez les chiens présentant des crises en série et en état de mal épileptique.

Aucune perte de l'efficacité anticonvulsivante (développement d'une tolérance au traitement) durant un traitement continu de 4 semaines n'a été observée dans des études expérimentales conduites durant 4 semaines.

Aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant l'efficacité de l'imépitoinne comme traitement complémentaire au phénobarbital, au bromure de potassium et/ou au lévétiracétam en raison du nombre limité d'études disponibles (voir rubrique 4.8).

Phobie des bruits :

L'efficacité pour la réduction de l'anxiété et de la peur associées à la phobie des bruits n'a pas été testée chez les chiens de moins de 12 mois.

Jusqu'à deux jours de pré-traitement peuvent être nécessaires pour atteindre l'efficacité anxiolytique chez les chiens atteints de phobie des bruits. Voir rubrique 4.9 (Posologie et voie d'administration).

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été testée chez les chiens pesant moins de 2 kg ou chez les chiens souffrant de problèmes médicaux tels les maladies rénales, hépatiques, cardiaques, gastro-intestinales ou autres.

Les anxiolytiques agissant sur les récepteurs des benzodiazépines, tels que l'imépitoinne, peuvent conduire à une levée des inhibitions des comportements liés à la peur, et peuvent aboutir à une diminution ou une augmentation du niveau d'agressivité.

Chez les chiens présentant un historique agressif, une évaluation bénéfice/risque minutieuse doit être établie en amont du traitement. Cette évaluation doit prendre en considération les facteurs ou les situations, associées aux précédents épisodes agressifs. Dans ces cas de figure, en amont de la mise en place du traitement, une thérapie comportementale ou la consultation d'un spécialiste en comportement doit être envisagée. Chez ces chiens, des mesures appropriées de gestion du risque doivent être mises en place avant le traitement.

De légers signes comportementaux ou musculaires peuvent être observés chez les chiens en cas d'arrêt brutal du traitement avec l'imépitoinne.

L'indication pour le traitement de la phobie des bruits est basée sur une étude terrain pivot, explorant l'administration du traitement pendant 3 jours consécutifs, lors d'un évènement bruyant impliquant des feux d'artifice. Des durées de traitement plus longues doivent se faire après évaluation du bénéfice/risque par un vétérinaire. La possibilité d'avoir recours à une thérapie comportementale doit être envisagée.

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

L'ingestion de ce produit peut causer des vertiges, de la léthargie et des nausées. En cas d'ingestion accidentelle particulièrement par un enfant, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Pour éviter toute ingestion accidentelle des comprimés, remplacez immédiatement le bouchon sur le flacon après avoir prélevé le nombre de comprimés nécessaires pour une administration.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Epilepsie idiopathique :

Les effets indésirables suivants, légers et généralement transitoires, ont été observés dans les études précliniques et cliniques pour l'indication contre l'épilepsie, en ordre décroissant de fréquence : ataxie, vomissements, polyphagie au début du traitement, somnolence (très fréquent) ; hyperactivité, apathie, polydipsie, diarrhée, désorientation, anorexie, hypersalivation, polyurie (fréquent) ; prolapsus de la membrane nictitante et baisse de l'acuité visuelle (très rare).

Chez les chiens épileptiques, un comportement agressif a été peu fréquemment rapporté, et une sensibilité accrue aux bruits et une anxiété ont été rarement rapportés sur le terrain. Ces signes sont potentiellement liés au traitement. Ils peuvent également être présents au cours de la période pré ou post-ictale ou être des changements de comportement inhérents à la maladie elle-même.

Une légère élévation des taux plasmatiques de créatinine, d'urée et de cholestérol a été observée chez les chiens traités avec l'imépitoiné ; toutefois, les valeurs observées ne dépassaient généralement pas les limites de référence et ces élévations n'étaient pas associées à des observations ou effets cliniquement significatifs.

Phobie des bruits :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant les études cliniques et précliniques conduites pour obtenir l'indication contre la phobie des bruits : ataxie, augmentation de l'appétit, léthargie (très fréquent) ; vomissements, agression (voir rubrique 4.5) (fréquent) ; hyperactivité, somnolence, hypersalivation (peu fréquent). La plupart de ces effets sont transitoires, et se résolvent spontanément pendant ou peu de temps après la fin du traitement.

Une ataxie transitoire a très fréquemment été observée durant les essais cliniques pour le traitement de la phobie des bruits et survenait en début de traitement. Chez plus de la moitié des chiens ayant présenté de l'ataxie au cours de l'essai clinique, ces signes ont disparu spontanément dans les 24 heures, malgré la poursuite du traitement, et dans les 48 heures pour l'autre moitié des chiens.

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

L'utilisation du médicament vétérinaire n'est pas recommandée chez les mâles reproducteurs ou chez les chiennes durant la gestation et la lactation (voir rubrique 4.10).

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Le produit a été utilisé en association avec le phénobarbital, le bromure de potassium et/ou, dans un petit nombre de cas, avec le lévétiracétam et aucune interaction clinique délétère n'a été observée (voir rubrique 4.4).

4.9 Posologie et voie d'administration

Epilepsie idiopathique :

Voie orale à une dose allant de 10 mg à 30 mg d'imépitoiné par kg de poids corporel deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Chaque comprimé peut être divisé en deux pour obtenir la dose appropriée correspondant au poids corporel du chien. Tout demi-comprimé restant doit être utilisé lors de l'administration suivante.

La dose requise varie selon les chiens et dépend de la sévérité de l'affection.

La dose initiale recommandée est de 10 mg d'imépitoiné par kg de poids corporel, deux fois par jour.

Initier le traitement sur la base du poids corporel en kg et du tableau posologique. En cas de réduction inadéquate des crises épileptiques après au moins 1 semaine de traitement à la dose en cours, le vétérinaire traitant doit réévaluer le chien. Si le médicament vétérinaire est bien toléré par le chien, la dose peut être augmentée par paliers de 50 à 100 %, jusqu'à une posologie maximale de 30 mg par kg deux fois par jour.

La biodisponibilité est accrue lors d'administration à des chiens à jeun. Les comprimés doivent toujours être administrés à peu près au même moment par rapport à la prise de nourriture.

Nombre de comprimés (à donner deux fois par jour) pour l'initiation du traitement contre l'épilepsie :

Dose : 10 mg/kg deux fois par jour	Nombre de comprimés par administration	
	Comprimé de 100 mg	Comprimé de 400 mg
Poids corporel (kg)		
5	½	
5,1 – 10	1	
10,1 – 15	1 ½	
15,1 – 20		½
20,1 – 40		1
40,1 – 60		1 ½
Plus de 60		2

Phobie des bruits :

Administration orale d'une dose de 30 mg d'imépitoiné par kg de poids corporel, deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle environ.

Chaque comprimé peut être divisé en deux pour un dosage approprié selon le poids corporel du chien.

Commencer la thérapie deux jours avant le moment présumé de l'exposition aux bruits, et poursuivre durant l'exposition aux bruits, en utilisant le tableau ci-après pour le poids et le dosage.

La biodisponibilité est meilleure lors d'une administration chez des chiens à jeun. Le moment de l'administration du comprimé par rapport au moment du repas doit rester constant.

Nombre de comprimés (à donner deux fois par jour) pour le traitement de la phobie des bruits :

Dose : 30 mg/kg deux fois par jour	Nombre de comprimés par administration	
	Comprimé de 100 mg	Comprimé de 400 mg
Poids corporel (kg)		
2,5 – 3,9	1	
4 – 5,9	1 ½	
6 – 7,9	2	
8 – 10,9	3	
11 – 15,9		1
16 – 22,9		1 ½
23 – 29,9		2
30 – 36,9		2 ½
37 – 43,9		3
44 – 49,9		3 ½
50 – 55,9		4

56 – 71,9		4 ½
72 – 80		5

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

En cas de surdosage répété jusqu'à 5 fois la dose maximale recommandée de 30 mg d'imépitoiné par kg de poids corporel, des effets sur le système nerveux central (SNC), des effets gastro-intestinaux et un allongement réversible de l'intervalle QT ont été notés. À de telles doses, les symptômes ne mettent généralement pas la vie de l'animal en danger et disparaissent habituellement dans les 24 heures si un traitement symptomatique est donné.

Ces effets sur le SNC peuvent inclure perte du réflexe de redressement, diminution de l'activité, fermeture des paupières, larmoiement, sécheresse oculaire et nystagmus.

Une perte de poids corporel peut être observée, à 5 fois la dose recommandée.

Chez les chiens mâles recevant 10 fois la dose thérapeutique maximale recommandée, une atrophie diffuse des tubes séminifères dans les testicules et une réduction de la richesse en spermatozoïdes ont été observées. Voir aussi rubrique 4.7.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, Autres Antiépileptiques, imépitoiné
Code ATCvet : QN03AX90

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'imépitoiné est une substance à action centrale avec des effets anxiolytiques et anti-épileptiques qui traverse la barrière hémato-encéphalique sans intervention de mécanismes de transport actif ou de clairance active, résultant en un équilibre immédiat entre les taux plasmatiques et cérébraux. Au niveau cérébral, elle agit comme un agoniste partiel de faible affinité du récepteur de la benzodiazépine.

L'effet anxiolytique de l'imépitoiné est obtenu via les récepteurs GABA_A. L'imépitoiné inhibe également les crises épileptiques par une potentialisation des effets inhibiteurs sur les neurones, via les récepteurs GABA_A. De plus, l'imépitoiné exerce un faible effet de blocage des canaux calciques, qui pourrait contribuer à ses propriétés anticonvulsivantes.

Essais cliniques pour l'épilepsie :

Dans un essai terrain européen qui a comparé l'efficacité de l'imépitoiné à celle du phénobarbital chez 226 chiens souffrant d'épilepsie idiopathique nouvellement diagnostiquée, 45 % des cas du groupe imépitoiné et 20 % des cas du groupe phénobarbital ont été exclus de l'analyse d'efficacité pour des raisons incluant l'échec de réponse au traitement. Chez le reste des chiens (64 chiens pour Pexion et 88 chiens pour le phénobarbital), les résultats cliniques suivants ont été observés : réduction de la fréquence moyenne des crises généralisées de 2,3 crises par mois dans le groupe imépitoiné et de 2,4 crises par mois dans le groupe phénobarbital à 1,1 crises par mois dans les deux groupes après 20 semaines de traitement. La différence de la fréquence des crises par mois (ajustée par rapport à la différence de fréquence avant traitement) était de 0,004, avec un intervalle de confiance à 95% de [- 0,928, 0,935] entre les groupes imépitoiné et phénobarbital. Durant la phase d'évaluation de 12 semaines, la proportion de chiens indemnes de crises généralisées était 47 % (30 chiens) dans le groupe imépitoiné et 58 % (51 chiens) dans le groupe phénobarbital.

L'innocuité des deux traitements a été évaluée sur l'ensemble des données recueillies (ou l'ensemble de la base incluant les données d'innocuité, c'est-à-dire 116 animaux dans le groupe imépitoïne et 110 animaux dans le groupe phénobarbital). L'accroissement des doses de phénobarbital était associé à un accroissement des concentrations d'enzymes hépatiques ALT, ALP, AST, GGT et GLDH. En comparaison, aucune des concentrations des cinq enzymes n'a augmenté avec l'accroissement des doses d'imépitoïne. Un léger accroissement des valeurs de créatinine par rapport aux valeurs avant traitement était observé chez les chiens traités avec l'imépitoïne. Cependant la limite haute de l'intervalle de confiance des valeurs de créatinine restait dans la fourchette de référence à toutes les visites. De plus, moins d'effets indésirables ont été observés pour la polyurie (10% vs. 19% des chiens), la polydipsie (14% vs. 23%) et la sédation marquée (14% vs. 25%) lors de la comparaison de l'imépitoïne au phénobarbital. Voir en rubrique 4.6 du RCP pour plus de détails sur les effets indésirables.

Dans un essai terrain américain comparant l'efficacité de l'imépitoïne administrée à dose fixe de 30 mg/kg deux fois par jour à celle d'un placebo, durant un traitement de 84 jours, chez 151 chiens présentant une épilepsie idiopathique, la proportion de chiens sans crise généralisée était de 21 % (21 chiens sur 99 ; IC 95 % [0,131; 0,293]) dans le groupe imépitoïne et 8 % (4 chiens sur 52 ; IC 95% [0,004; 0,149]) dans le groupe placebo. 25 % des chiens n'ont pas répondu au traitement avec l'imépitoïne (fréquence des crises égale ou augmentée).

Essais cliniques pour la phobie des bruits :

L'efficacité de l'imépitoïne a été testée chez des chiens diagnostiqués comme étant atteints de phobie des bruits, lors des traditionnels feux d'artifice du nouvel an, dans un essai clinique avec groupe contrôle placebo, pour une durée de traitement de trois jours. Pour analyser l'efficacité, 226 chiens (104 imépitoïne, 122 placebo) ont été inclus (selon les critères d'au moins une dose de traitement et la présence de données permettant d'évaluer les deux critères principaux), et les résultats suivants ont été observés pour les deux critères principaux :

1. Les propriétaires ont évalué l'effet global du traitement, basé sur des signes présents durant d'autres épisodes bruyants sans traitement : les probabilités cumulées des effets bons, voire excellents ont été significativement supérieures dans le groupe imépitoïne, en comparaison avec le groupe placebo. Ratio de probabilité = 4,689 ; $p < 0,0001$, 95 % IC [2,79 ; 7,89]
2. Les mesures faites par les propriétaires des symptômes d'anxiété de leurs chiens durant l'évènement bruyant (basées sur la grille « Lincoln Sound Sensitivity Scale ») : les scores totaux obtenus montrent une différence statistiquement significative de l'effet du traitement en faveur de l'imépitoïne, avec une différence du score d'anxiété entre l'imépitoïne et le placebo de -6,1 ; $p < 0,0001$, 95 % IC [-8,6 ; -3,6].

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption

Les études de pharmacocinétique indiquent que l'imépitoïne est bien absorbée (> 92 %) après administration orale, sans effet marqué de premier passage. Après administration orale de comprimés d'imépitoïne à raison de 30 mg/kg sans prise concomitante de nourriture, les concentrations sanguines maximales sont atteintes rapidement, avec un T_{max} de 2 heures environ et une C_{max} d'environ 18 µg/mL. L'administration de comprimés d'imépitoïne avec de la nourriture réduit l'aire sous la courbe (AUC) totale de 30 % mais n'entraîne aucune différence significative des valeurs de T_{max} et de C_{max} . Aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence.

Distribution

La dose-linéarité est observée sur l'intervalle des doses thérapeutiques d'imépitoïne. L'imépitoïne possède un volume de distribution relativement élevé (579 à 1548 mL/kg). *In vivo*, la liaison de l'imépitoïne aux protéines plasmatiques est faible chez les chiens (60 – 70 %).

Aucune interaction avec des composés fortement liés aux protéines n'est donc attendue. L'imépitoïne ne s'accumule pas dans le plasma après administration répétée, une fois l'état d'équilibre atteint.

Métabolisme

L'imépitoiné est largement métabolisée avant son élimination. Quatre principaux métabolites inactifs formés par modification oxydative ont été identifiés dans l'urine et les fèces.

Élimination

L'imépitoiné est éliminée rapidement du sang (clairance = 260 à 568 mL/heure/kg) avec une demi-vie d'élimination d'environ 1,5 à 2 heures. La majeure partie de l'imépitoiné et de ses métabolites est excrétée par voie fécale plutôt que par voie urinaire, si bien qu'aucune modification majeure de la pharmacocinétique et aucune accumulation ne sont attendues chez les chiens présentant une insuffisance rénale.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Glycolate d'amidon sodique

6.2 Incompatibilités majeures

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons de polyéthylène de haute densité (HDPE) de 30, 100 ou 250 comprimés, avec une fermeture sécurité enfant. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

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

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

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

EU/2/12/147/001 100 comprimés (100 mg)
EU/2/12/147/002 250 comprimés (100 mg)
EU/2/12/147/003 100 comprimés (400 mg)

EU/2/12/147/004 250 comprimés (400 mg)
EU/2/12/147/005 30 comprimés (400 mg)
EU/2/12/147/006 30 comprimés (100 mg)

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

Date de première autorisation : 25.02.2013
Date du dernier renouvellement : 21.11.2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION**
- C. MENTION DES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS (LMR)**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

55216 Ingelheim/Rhein

ALLEMAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION

Médicament vétérinaire soumis à prescription.

C. MENTION DES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton pour 30, 100 et 250 comprimés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Pexion 100 mg comprimés pour chiens
Pexion 400 mg comprimés pour chiens
imépitoïne

2. LISTE DE LA(DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Imépitoïne 100 mg
Imépitoïne 400 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. TAILLES DE L'EMBALLAGE

30 comprimés
100 comprimés
250 comprimés

5. ESPÈCES CIBLES

Chiens

6. INDICATION(S)

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

8. TEMPS D'ATTENTE

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT**

Élimination : lire la notice.

13. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ÉCHÉANT

À usage vétérinaire - À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

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

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

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

EU/2/12/147/001 100 comprimés (100 mg)
EU/2/12/147/002 250 comprimés (100 mg)
EU/2/12/147/003 100 comprimés (400 mg)
EU/2/12/147/004 250 comprimés (400 mg)
EU/2/12/147/005 30 comprimés (400 mg)
EU/2/12/147/006 30 comprimés (100 mg)

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon avec 100 comprimés (400 mg) et 250 comprimés (100 et 400 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Pexion 100 mg comprimés pour chiens
Pexion 400 mg comprimés pour chiens
imépitoïne

2. LISTE DE LA(DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Imépitoïne 100 mg
Imépitoïne 400 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

100 comprimés
250 comprimés

5. ESPÈCES CIBLES

Chiens

6. INDICATION(S)

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

8. TEMPS D'ATTENTE

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

13. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ÉCHÉANT

À usage vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

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

EU/2/12/147/002 250 comprimés (100 mg)
EU/2/12/147/003 100 comprimés (400 mg)
EU/2/12/147/004 250 comprimés (400 mg)

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIREs**

Flacon de 30 comprimés (100 et 400 mg) et 100 comprimés (100 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Pexion 100 mg comprimés pour chiens
Pexion 400 mg comprimés pour chiens
imépitoïne

2. QUANTITÉ DE(S) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Imépitoïne 100 mg
Imépitoïne 400 mg

3. CONTENU EN POIDS, EN VOLUME OU EN NOMBRE DE DOSES

30 comprimés
100 comprimés

4. VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

5. TEMPS D'ATTENTE

6. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

7. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

8. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE »

À usage vétérinaire.

B. NOTICE

NOTICE:
Pexion 100 mg comprimés pour chiens
Pexion 400 mg comprimés pour chiens

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant responsable de la libération des lots
Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Pexion 100 mg comprimés pour chiens
Pexion 400 mg comprimés pour chiens
imépitoïne

3. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

Comprimés blancs, oblongs, sécables en deux parties, imprimés en creux avec le logo « I 01 » (100 mg) ou « I 02 » (400 mg) sur une face. Le comprimé peut être divisé en deux parties égales.

Un comprimé contient :
Imépitoïne 100 mg
Imépitoïne 400 mg

4. INDICATION(S)

Réduction de la fréquence des crises généralisées d'épilepsie idiopathique chez le chien, après évaluation soigneuse des alternatives de traitement.
Réduction de l'anxiété et de la peur associées à la phobie des bruits chez les chiens.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Ne pas utiliser chez les chiens présentant une altération sévère de la fonction hépatique ou des sévères troubles rénaux ou cardiovasculaires sévères.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Epilepsie idiopathique :

Les effets indésirables suivants, légers et généralement transitoires, ont été observés dans les études précliniques et cliniques pour l'indication contre l'épilepsie, en ordre décroissant de fréquence : ataxie (perte de coordination), vomissements, polyphagie (appétit augmenté) au début du traitement, somnolence (très fréquent) ; hyperactivité (plus actif qu'habituellement), apathie, polydipsie (soif augmentée), diarrhée, désorientation, anorexie (perte d'appétit), hypersalivation (production de salive augmentée), polyurie (production d'urine augmentée) (fréquent) ; prolapsus de la membrane nictitante (troisième membrane de l'œil devenant visible) et baisse de l'acuité visuelle (très rare).

Chez les chiens épileptiques, un comportement agressif a été peu fréquemment rapporté, et une

sensibilité accrue aux bruits et une anxiété ont été rarement rapportées sur le terrain. Ces signes sont potentiellement liés au traitement. Ils peuvent également être présents au cours de la période pré ou post-ictale ou être des changements de comportement inhérents à la maladie elle-même.

Une légère élévation des taux plasmatiques de créatinine, d'urée et de cholestérol a été observée chez les chiens traités avec l'imépitoiné ; toutefois, les valeurs observées ne dépassaient généralement pas les limites de référence et ces élévations n'étaient pas associées à des observations ou effets cliniquement significatifs.

Phobie des bruits :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant les études cliniques et précliniques conduites pour obtenir l'indication contre la phobie des bruits : ataxie (perte de coordination), augmentation de l'appétit, léthargie (très fréquent) ; vomissements, agression (voir la rubrique « mises en garde particulières ») (fréquent) ; hyperactivité, somnolence, hypersalivation (peu fréquent). La plupart de ces effets sont transitoires et se résolvent spontanément pendant ou peu de temps après la fin du traitement.

Une ataxie transitoire a très fréquemment été observée durant les essais cliniques pour le traitement de la phobie des bruits et survenait en début de traitement. Chez plus de la moitié des chiens ayant présenté de l'ataxie au cours de l'essai clinique, ces signes ont disparu spontanément dans les 24 heures, malgré la poursuite du traitement, et dans les 48 heures pour l'autre moitié des chiens.

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)

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Chiens

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Epilepsie idiopathique :

Voie orale à une dose allant de 10 mg à 30 mg d'imépitoiné par kg de poids corporel deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Chaque comprimé peut être divisé en deux pour obtenir la dose appropriée correspondant au poids corporel du chien. Tout demi-comprimé restant doit être utilisé lors de l'administration suivante.

La dose requise varie selon les chiens et dépend de la sévérité de l'affection.

La dose initiale recommandée est de 10 mg d'imépitoiné par kg de poids corporel, deux fois par jour.

Initier le traitement sur la base du poids corporel en kg et du tableau posologique. En cas de réduction inadéquate des crises épileptiques après au moins 1 semaine de traitement à la dose en cours, le vétérinaire traitant doit réévaluer le chien. Si le médicament vétérinaire est bien toléré par le chien, la dose peut être augmentée par paliers de 50 à 100 %, jusqu'à une posologie maximale de 30 mg par kg administrée deux fois par jour.

La biodisponibilité est accrue lors d'administration à des chiens à jeun. Les comprimés doivent toujours être administrés à peu près au même moment par rapport à la prise de nourriture.

Nombre de comprimés (à donner deux fois par jour) pour l'initiation du traitement contre l'épilepsie :

Dose : 10 mg/kg deux fois par jour	Nombre de comprimés par administration	
	Poids corporel (kg)	Comprimé de 100 mg
5	½	
5,1 – 10	1	
10,1 – 15	1 ½	
15,1 – 20		½
20,1 – 40		1
40,1 – 60		1 ½
Plus de 60		2

Phobie des bruits :

Administration orale d'une dose de 30 mg d'imépitoiné par kg de poids corporel, deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle environ.

Chaque comprimé peut être divisé en deux pour un dosage approprié selon le poids corporel du chien.

Commencer la thérapie deux jours avant le moment présumé de l'exposition aux bruits, et poursuivre durant l'exposition aux bruits, en utilisant le tableau ci-après pour le poids et le dosage.

La biodisponibilité est meilleure lors d'une administration chez des chiens à jeun. Le moment de l'administration du comprimé par rapport au moment du repas doit rester constant.

Nombre de comprimés (à donner deux fois par jour) pour le traitement de la phobie des bruits :

Dose : 30 mg/kg deux fois par jour	Nombre de comprimés par administration	
	Poids corporel (kg)	Comprimé de 100 mg
2,5 – 3,9	1	
4 – 5,9	1 ½	
6 – 7,9	2	
8 – 10,9	3	
11 – 15,9		1
16 – 22,9		1 ½
23 – 29,9		2
30 – 36,9		2 ½
37 – 43,9		3
44 – 49,9		3 ½
50 – 55,9		4
56 – 71,9		4 ½
72 – 80		5

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Chaque comprimé peut être divisé en deux pour obtenir la dose précise correspondant au poids corporel du chien.

10. TEMPS D'ATTENTE

Sans objet.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte et le flacon après EXP.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Epilepsie idiopathique :

Du fait de la nature de l'épilepsie, la réponse pharmacologique au traitement peut varier. Certains chiens seront indemnes de crises, d'autres présenteront une réduction du nombre de crises, alors que d'autres ne répondront pas au traitement. Pour cette raison, une attention particulière devra précéder toute décision de traiter avec de l'imépitoiné un chien stabilisé avec un traitement différent. Chez les chiens ne répondant pas au traitement, un accroissement de la fréquence des crises pourrait être observé. En cas de contrôle inadéquat des crises, des mesures diagnostiques approfondies et un autre traitement antiépileptique devront être considérés. Quand la transition entre différentes thérapies antiépileptiques est médicalement exigée, celle-ci devrait être faite graduellement et sous surveillance clinique appropriée.

L'efficacité du médicament vétérinaire chez les chiens en état de mal épileptique et présentant des crises en série n'a pas été investiguée. Par conséquent, l'imépitoiné ne doit pas être utilisée comme traitement de première intention chez les chiens présentant des crises en série et en état de mal épileptique.

Aucune perte de l'efficacité anticonvulsivante (développement d'une tolérance au traitement) durant un traitement continu de 4 semaines n'a été observée dans des études expérimentales conduites durant 4 semaines.

Aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant l'efficacité de l'imépitoiné comme traitement complémentaire au phénobarbital, au bromure de potassium et/ou au lévétiracétam en raison du nombre limité d'études disponibles (voir rubrique « Interactions »).

Phobie des bruits :

L'efficacité pour la réduction de l'anxiété et de la peur associées à la phobie des bruits n'a pas été testée chez les chiens de moins de 12 mois.

Jusqu'à deux jours de pré-traitement peuvent être nécessaires pour atteindre l'efficacité anxiolytique chez les chiens atteints de phobie des bruits. Voir rubrique « Posologie et voie d'administration ».

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été testée chez les chiens pesant moins de 2 kg ou chez les chiens souffrant de problèmes médicaux tels les maladies rénales, hépatiques, cardiaques, gastro-intestinales ou autres.

Les anxiolytiques agissant sur les récepteurs des benzodiazépines, tels que l'imépitoiné, peuvent conduire à une levée des inhibitions des comportements liés à la peur, et peuvent aboutir à une diminution ou une augmentation du niveau d'agressivité.

Chez les chiens présentant un historique agressif, une évaluation bénéfice/risque minutieuse doit être établie en amont du traitement. Cette évaluation doit prendre en considération les facteurs ou les situations, associées aux précédents épisodes agressifs. Dans ces cas de figure, en amont de la mise en

place du traitement, une thérapie comportementale ou la consultation d'un spécialiste en comportement doit être envisagée. Chez ces chiens, des mesures appropriées de gestion du risque doivent être mises en place avant le traitement.

De légers signes comportementaux ou musculaires peuvent être observés chez les chiens en cas d'arrêt brutal du traitement avec l'imépitoiné.

L'indication pour le traitement de la phobie des bruits est basée sur une étude terrain pivot, explorant l'administration du traitement pendant 3 jours consécutifs, lors d'un événement bruyant impliquant des feux d'artifice. Des durées de traitement plus longues doivent se faire après évaluation du bénéfice/risque par un vétérinaire. La possibilité d'avoir recours à une thérapie comportementale doit être envisagée.

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

L'ingestion de ce produit peut causer des vertiges, de la léthargie et des nausées. En cas d'ingestion accidentelle particulièrement par un enfant, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Pour éviter toute ingestion accidentelle des comprimés, remplacez immédiatement le bouchon sur le flacon après avoir prélevé le nombre de comprimés nécessaires pour une administration.

Gestation et lactation :

L'utilisation du médicament vétérinaire n'est pas recommandée chez les mâles reproducteurs ou chez les chiennes durant la gestation et la lactation. Voir aussi la rubrique « Surdosage ».

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions

Le produit a été utilisé en association avec le phénobarbital, le bromure de potassium et/ou, dans un petit nombre de cas, avec le lévétiracétam et aucune interaction clinique délétère n'a été observée (voir rubrique « Mises en garde particulières »).

Surdosage (signes cliniques, procédures d'urgence, antidotes)

En cas de surdosage répété jusqu'à 5 fois la dose maximale recommandée de 30 mg d'imépitoiné par kg de poids corporel, des effets sur le système nerveux central (SNC), des effets gastro-intestinaux et un allongement réversible de l'intervalle QT ont été notés.

À de telles doses, les symptômes ne mettent généralement pas la vie de l'animal en danger et disparaissent habituellement dans les 24 heures si un traitement symptomatique est donné.

Ces effets neurologiques peuvent inclure perte du réflexe de redressement (perte de l'équilibre), diminution de l'activité, fermeture des paupières, larmolement (excès de larmes), sécheresse oculaire (larmes insuffisantes) et nystagmus (mouvement inhabituel des yeux).

Une perte de poids corporel peut être observée, à 5 fois la dose recommandée.

Chez les chiens mâles recevant 10 fois la dose thérapeutique maximale recommandée, une atrophie des tubes séminifères dans les testicules et une réduction de la richesse en spermatozoïdes ont été observées. Voir aussi la rubrique « Gestation et lactation ».

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères. Demandez à votre vétérinaire ou pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Essais cliniques pour l'épilepsie :

Dans un essai terrain européen qui a comparé l'efficacité de l'imépitoïne à celle du phénobarbital chez 226 chiens souffrant d'épilepsie idiopathique nouvellement diagnostiquée, 45 % des cas du groupe imépitoïne et 20 % des cas du groupe phénobarbital ont été exclus de l'analyse d'efficacité pour des raisons incluant l'échec de réponse au traitement. Chez le reste des chiens (64 chiens pour Pexion et 88 chiens pour le phénobarbital), les résultats cliniques suivants ont été observés : réduction de la fréquence moyenne des crises généralisées de 2,3 crises par mois dans le groupe imépitoïne et de 2,4 crises par mois dans le groupe phénobarbital à 1,1 crise par mois dans les deux groupes après 20 semaines de traitement. La différence de la fréquence des crises par mois (ajustée par rapport à la différence de fréquence avant traitement) était de 0,004, avec un intervalle de confiance à 95 % de [- 0,928, 0,935] entre les groupes imépitoïne et phénobarbital. Durant la phase d'évaluation de 12 semaines, la proportion de chiens indemnes de crises généralisées était 47 % (30 chiens) dans le groupe imépitoïne et 58 % (51 chiens) dans le groupe phénobarbital.

Bien que son efficacité puisse ne pas être complète, l'imépitoïne est considérée comme étant une option de traitement adaptée chez certains chiens du fait de son profil d'innocuité.

L'innocuité des deux traitements a été évaluée sur l'ensemble des données recueillies (ou l'ensemble de la base incluant les données d'innocuité, c'est-à-dire 116 animaux dans le groupe imépitoïne et 110 animaux dans le groupe phénobarbital). L'accroissement des doses de phénobarbital était associé à un accroissement des concentrations d'enzymes hépatiques ALT, ALP, AST, GGT et GLDH. En comparaison, aucune des concentrations des cinq enzymes n'a augmenté avec l'accroissement des doses d'imépitoïne. Un léger accroissement des valeurs de créatinine par rapport aux valeurs avant traitement était observé chez les chiens traités avec l'imépitoïne. Cependant la limite haute de l'intervalle de confiance des valeurs de la créatinine restait dans la fourchette de référence à toutes les visites. De plus, moins d'effets indésirables ont été observés pour la polyurie (10 % vs. 19 % des chiens), la polydipsie (14 % vs. 23 %) et la sédation marquée (14 % vs. 25 %) lors de la comparaison de l'imépitoïne au phénobarbital. Voir la rubrique « Effets indésirables » pour plus de détails.

Dans un essai terrain américain comparant l'efficacité de l'imépitoïne administrée à dose fixe de 30 mg/kg deux fois par jour à celle d'un placebo, durant un traitement de 84 jours, chez 151 chiens présentant une épilepsie idiopathique, la proportion de chiens sans crise généralisée était de 21 % (21 chiens sur 99 ; IC 95 % [0,131; 0,293]) dans le groupe imépitoïne et 8 % (4 chiens sur 52 ; IC 95% [0,004; 0,149]) dans le groupe placebo. 25 % des chiens n'ont pas répondu au traitement avec l'imépitoïne (fréquence des crises égale ou augmentée).

Essais cliniques pour la phobie des bruits :

L'efficacité de l'imépitoïne a été testée chez des chiens diagnostiqués comme étant atteints de phobie des bruits, lors des traditionnels feux d'artifice du nouvel an, dans un essai clinique avec groupe contrôle placebo, pour une durée de traitement de trois jours. Pour analyser l'efficacité, 226 chiens (104 imépitoïne, 122 placebo) ont été inclus (selon les critères d'au moins une dose de traitement et la présence de données permettant d'évaluer les deux critères principaux), et les résultats suivants ont été observés pour les deux critères principaux :

1. Les propriétaires ont évalué l'effet global du traitement, basé sur des signes présents durant d'autres épisodes bruyants sans traitement : les probabilités cumulées des effets bons, voire excellents ont été significativement supérieures dans le groupe imépitoïne, en comparaison avec le groupe placebo. Ratio de probabilité = 4,689 ; $p < 0,0001$, 95 % IC [2,79 ; 7,89]
2. Les mesures faites par les propriétaires des symptômes d'anxiété de leurs chiens durant l'évènement bruyant (basées sur la grille « Lincoln Sound Sensitivity Scale ») : les scores

totaux obtenus montre une différence statistiquement significative de l'effet du traitement en faveur de l'imépitoïne, avec une différence du score d'anxiété entre l'imépitoïne et le placebo de -6,1 ; $p < 0,0001$, 95 % IC [-8,6 ; -3,6].

Tailles de conditionnement :

Flacon de 30, 100 ou 250 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.