

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Epirepress 100 mg comprimés pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient :

Substance active :

Phénobarbital..... 100 mg

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés ronds à faces plates, de couleur blanche, de 9 mm de diamètre, avec « DN » imprimé sur une face et une barre de sécabilité en forme de croix sur l'autre.

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales (chaque fraction correspondant à 50 mg de phénobarbital).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Espèces cibles

Chiens.

4.2. Indications d'utilisation, spécifiant les espèces cibles

Prévention des crises d'épilepsie généralisée chez les chiens.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif, aux autres barbituriques ou aux excipients.

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

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

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

La décision de traitement de l'épilepsie par le phénobarbital chez un chien doit être prise au cas par cas et doit être adaptée au nombre, à la fréquence, à la durée et à la sévérité des crises.

La réussite du traitement est conditionnée par l'administration du médicament tous les jours à heures fixes.

Le sevrage ou la transition à partir d'autres traitements de l'épilepsie doivent être progressifs pour ne pas provoquer une augmentation de la fréquence des crises.

Sous traitement, certains chiens seront asymptomatiques mais certains présenteront seulement une diminution des crises, et d'autres devront être considérés comme non-répondeurs.

4.5. Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Une attention particulière devra être portée chez les animaux présentant :

- une insuffisance hépatique et rénale
- une hypovolémie, une anémie
- une affection cardiaque ou respiratoire

Les risques d'hépatotoxicité peuvent être limités ou différés en utilisant la dose efficace la plus faible possible. La surveillance des paramètres hépatiques est recommandée en cas de traitement au long cours. Il est recommandé de contrôler les paramètres biologiques de l'animal 23 semaines après l'instauration du traitement et par la suite tous les 4 à 6 mois, notamment par le dosage sérique des enzymes hépatiques et des acides biliaires. Il faut garder à l'esprit que l'hypoxie, entre autres, peut entraîner une augmentation des enzymes hépatiques après une crise.

Le phénobarbital est susceptible de provoquer un accroissement de l'activité sérique des phosphatases alcalines et des transaminases, qui peut être sans signification pathologique mais aussi constituer un témoin de l'hépatotoxicité du produit. En cas de suspicion d'hépatotoxicité, il est recommandé de réaliser des tests d'évaluation de la fonction hépatique.

Chez un animal épileptique stabilisé, il est déconseillé de remplacer les médicaments Epirepress 15 mg ou Epirepress 100 mg par un autre médicament à base de phénobarbital. Toutefois, lorsqu'un changement est inévitable, des précautions supplémentaires doivent être prises. Il convient notamment d'augmenter la fréquence des prélèvements sanguins afin de vérifier que les concentrations thérapeutiques en phénobarbital sont maintenues. La surveillance des effets indésirables et des dysfonctionnements hépatiques doit également être renforcée jusqu'à confirmation de la stabilisation des concentrations en phénobarbital.

L'arrêt du traitement par le phénobarbital doit être progressif pour éviter une augmentation de la fréquence des crises.

Du fait de sa formulation, la spécialité ne doit pas être utilisée chez le chien de moins de 20 kg.

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 produit.

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.

Pour prévenir toute ingestion accidentelle, refermer immédiatement le récipient après avoir prélevé le nombre de comprimés nécessaires pour une administration.

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

En cas d'ingestion accidentelle, consulter immédiatement un médecin, en avertissant d'une intoxication aux barbituriques et montrez-lui la notice ou l'étiquetage. Si possible, indiquer au médecin le temps écoulé depuis l'ingestion et la quantité ingérée, ces informations permettant d'assurer le traitement le plus adapté.

Bien se laver les mains après utilisation.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Au début du traitement, une ataxie, de la somnolence, de l'apathie et des étourdissements peuvent être observés peu fréquemment. Dans certains cas, ces symptômes peuvent persister pendant toute la durée du traitement.

La sédation et l'ataxie deviennent fréquemment problématiques lorsque les taux sériques atteignent la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique.

Dans de très rares cas une polyuro-polydipsie et une polyphagie peuvent survenir aux concentrations sériques thérapeutiques moyennes ou élevées, toutefois ces effets sont généralement transitoires et disparaissent en poursuivant le traitement.

Une hyperexcitabilité paradoxale peut être notée, particulièrement en début de traitement. Cette hyperexcitabilité n'étant pas liée à un surdosage, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie.

Des concentrations plasmatiques élevées ($> 3540 \mu\text{g/ml}$) peuvent être associées à une hépatotoxicité.

Chez le chien, le phénobarbital est susceptible d'entraîner un abaissement du taux de thyroxine totale (TT4) ou de thyroxine libre (FT4), qui n'est pas nécessairement un indicateur de l'existence d'une hypothyroïdie. Un traitement par hormone thyroïdienne de substitution ne doit être initié qu'en cas d'hypothyroïdie clinique.

Le phénobarbital peut avoir des effets délétères sur les cellules souches de la moelle osseuse, se traduisant par une pancytopenie et/ou une neutropénie immunotoxiques. Ces réactions disparaissent à l'arrêt du traitement.

Des cas de dermatite nécrolytique superficielle (ou syndrome hépato-cutané) ont été décrits après administration de phénobarbital.

Si ces effets indésirables sont sévères, diminuer la posologie.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés)

4.7. Utilisation en cas de gravidité ou de lactation

Gravidité :

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

Les études chez les animaux de laboratoire ont mis en évidence les effets du phénobarbital sur la croissance fœtale, représentés en particulier par des modifications irréversibles du développement neurologique et sexuel. Une prédisposition aux saignements chez le nouveau-né a été associée au traitement de la femelle gestante par le phénobarbital.

L'épilepsie chez la mère représente un facteur de risque supplémentaire de troubles du développement chez le fœtus. La gestation devrait en conséquence être évitée dans la mesure du possible chez la chienne épileptique. En cas de gravidité, le risque d'augmentation du nombre d'anomalies congénitales lié à l'administration du médicament doit être mesuré par rapport au risque associé à l'interruption du traitement pendant la gestation. Il est conseillé de ne pas interrompre le traitement mais de le maintenir à la posologie efficace minimale.

Le phénobarbital traverse la barrière placentaire et à forte dose, l'observation chez les nouveau-nés de symptômes de sevrage (réversibles) ne peut être exclue.

L'innocuité de la spécialité chez la chienne gestante n'a pas été démontrée.

Lactation :

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

Le phénobarbital est excrété en faible quantité dans le lait et les chiots doivent être surveillés étroitement pendant l'allaitement afin de détecter un effet sédatif indésirable. Un sevrage précoce peut être envisagé.

Si une sédation ou une somnolence susceptible d'interférer avec la tétée sont observés chez les nouveau-nés, opter pour l'allaitement artificiel.

L'innocuité de la spécialité chez la chienne en lactation n'a pas été démontrée.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

A dose thérapeutique, en traitement antiépileptique, le phénobarbital peut être un inducteur significatif des protéines plasmatiques (telles que la glycoprotéine acide α_1 , GPA) auxquelles se lient les médicaments. Le phénobarbital peut diminuer l'activité de certaines molécules en augmentant leur métabolisme par induction des enzymes de métabolisation dans les microsomes hépatiques. Par conséquent, il convient de prêter une attention particulière aux caractéristiques pharmacocinétiques et aux doses des médicaments administrés simultanément. La concentration plasmatique de certains médicaments (comme la cyclosporine, les hormones thyroïdiennes, la théophylline, les anti-épileptiques, le chloramphénicol, les corticostéroïdes, la doxycycline, les bêta-bloquants et le métronidazole est diminuée en cas d'administration concomitante avec le phénobarbital.

La fiabilité des contraceptifs hormonaux est diminuée.

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.

La cimetidine et le kétoconazole sont des inhibiteurs des enzymes hépatiques : l'utilisation concomitante de phénobarbital peut induire une élévation de la concentration plasmatique en phénobarbital. Le phénobarbital peut réduire l'absorption de la griséofulvine. L'utilisation concomitante de bromure de potassium augmente le risque de pancréatite. L'administration de comprimés de phénobarbital conjointement à la primidone n'est pas recommandée car la primidone est principalement métabolisée en phénobarbital.

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.

4.9. Posologie et voie d'administration

La posologie devra être adaptée dans une certaine mesure au patient ainsi qu'à la nature et la sévérité des troubles.

Voie d'administration

Exclusivement par voie orale chez le chien.

Posologie

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de phénobarbital par kg de masse corporelle, 2 fois par jour. Il est conseillé d'ajuster ensuite la posologie en fonction de l'efficacité clinique, des concentrations sériques et de la survenue d'effets indésirables.

Les concentrations sériques de phénobarbital considérées comme thérapeutiques sont comprises entre 20 et 40 $\mu\text{g/ml}$.

L'état d'équilibre n'est pas obtenu avant 1 à 2 semaines de traitement. Le médicament ne produisant son plein effet qu'après environ 2 semaines, la posologie ne doit pas être augmentée pendant cette période.

Une fois l'état d'équilibre atteint, la concentration sérique de phénobarbital peut être mesurée. Si elle est inférieure à 20 $\mu\text{g/ml}$ et/ou que les crises ne sont pas contrôlées, la posologie peut être augmentée par paliers de 20 %, en contrôlant les taux sériques de phénobarbital. Si les crises réapparaissent, la posologie peut être augmentée jusqu'à obtention d'une concentration sérique maximale de 40 $\mu\text{g/ml}$. Des taux plasmatiques élevés peuvent être associés à des signes d'hépatotoxicité.

Les comprimés sont sécables en deux parties égales (correspondant chacune à 50 mg de phénobarbital). Il est possible de les couper en quatre mais uniquement dans le but de faciliter l'administration à l'animal.

Afin d'assurer un dosage précis, commencer le traitement chez les chiens de moins de 20 kg avec des comprimés de 15 mg.

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

Symptômes

Coma, dépression respiratoire et cardiovasculaire sévère, hypotension et choc conduisant à une insuffisance rénale et à la mort.

Conduite d'urgence

Les premières mesures d'urgence à appliquer sont des soins symptomatiques et de soutien intensifs, avec une attention particulière portée au maintien des fonctions cardiovasculaire, respiratoire et rénale et de l'équilibre électrolytique. Le traitement de l'overdose peut, si nécessaire, consister en un lavage d'estomac avec administration de charbon actif.

Il n'existe pas d'antidote spécifique, mais les stimulants du SNC (comme le Doxapram) peuvent être utilisés pour stimuler les centres respiratoires. Fournir un soutien en oxygène.

4.11. Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : anti-épileptiques / barbituriques et dérivés.

Code ATC-vet : QN03AA02.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption

Le phénobarbital est un acide faible rapidement absorbé au niveau du tube digestif après administration orale chez le chien, bien que le pic de concentration plasmatique ne soit atteint que 4 à 6 heures après administration.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du phénobarbital est de 45 % et le volume de distribution est de $0,7 \pm 0,15$ l/kg. L'état d'équilibre de la concentration sérique est atteint 8 à 15,5 jours après instauration du traitement.

Le phénobarbital est modérément liposoluble et traverse lentement la barrière hémato-encéphalique. De ce fait, l'effet s'installe lentement mais persiste longtemps. En raison de sa liposolubilité modérée, la redistribution vers le tissu adipeux est également lente. Le phénobarbital traverse la barrière placentaire et passe dans le lait.

Métabolisme

Le phénobarbital est métabolisé par le foie en p-hydroxy-phénobarbital, métabolite doté d'un effet anti-épileptique plus faible et qui ne contribue pas significativement à l'activité du phénobarbital. En tant qu'inducteurs enzymatiques, les barbituriques accélèrent leur propre métabolisme.

Élimination

Environ 25 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines (demi-vie d'élimination : 3775 heures) et 75 % sous forme de p-hydroxy-phénobarbital et de dérivés glycu- et sulfoconjugués de p-hydroxy-phénobarbital. Après administration de 5,5 mg de phénobarbital par kg de poids vif et par jour pendant 90 jours, la demi-vie d'élimination diminue (de $88,7 \pm 19,6$ à $47,5 \pm 10,7$ heures).

L'excrétion urinaire du phénobarbital est accélérée en milieu alcalin.

Il existe une grande variabilité individuelle en ce qui concerne la métabolisation du phénobarbital, due à son action sur les enzymes microsomaux hépatiques. La demi-vie d'élimination peut varier d'un animal à l'autre mais aussi chez un individu donné.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Gélatine
Lactose monohydraté
Acide stéarique
Silice colloïdale anhydre

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 5 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 3 mois.

Toute fraction de comprimé non utilisée dans les 24 heures devra être éliminée.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine.

Pas de précautions particulières de conservation.

Utiliser un pilulier pour conserver jusqu'à 24 heures les fractions de comprimé restant.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Boîte contenant un flacon en verre brun ou un récipient en plastique blanc.

Les flacons en verre (verre type III) sont fermés par un bouchon de sécurité enfant en plastique et un soufflet en polyéthylène.

Les récipients en plastique (polyéthylène) blanc sont fermés par un bouchon de sécurité enfant blanc à vis en polypropylène.

Conditionnements : Flacon en verre : 1 x 30, 3 x 30 (= 90 comprimés) ou 6 x 30 comprimés (= 180 comprimés) Récipient en plastique : 50, 60, 100, 120 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments 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 nationales.

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

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Allemagne

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

BE-V466417 (Verre)
BE-V506622 (PE)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION ET DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION, LE CAS ÉCHÉANT

Date de première autorisation: 18/11/2014
Date du dernier renouvellement: 22/06/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

22/02/2017

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire