

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

Comprimés

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

Chien

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.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif 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 (voir rubrique 4.7).

4.4 Mises en garde particulières

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, ceci devrait être fait graduellement et sous surveillance clinique appropriée.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque chien doit prendre en compte toutes les informations du résumé des caractéristiques du produit.

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 utilisé 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.

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 5 kg ou chez les chiens souffrant de problèmes médicaux tels les maladies rénales, hépatiques, cardiaques, gastro-intestinales ou autres.

L'efficacité comme traitement complémentaire n'a pas été démontrée.

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

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

En cas d'ingestion accidentelle particulièrement par un enfant, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

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

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

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

Sur le terrain, un comportement agressif a été peu fréquemment rapporté. Ce comportement agressif est potentiellement lié au traitement. Le comportement agressif peut également être présent au cours de la période post-ictale ou être un changement de comportement inhérent à la maladie elle-même.

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

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, 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 dans un petit nombre de cas et aucune interaction clinique délétère n'a été observée.

4.9 Posologie et voie d'administration

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 :

Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés	
	Comprimé à 100 mg	Comprimé à 400 mg
5,0	½	
5,1–10,0	1	
10,1–15,0	1 ½	
15,1–20,0		½
20,1–40,0		1
40,1–60,0		1 ½
Plus de 60		2

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

En cas de surdosage répété jusqu'à 5 fois la dose maximale recommandée, 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, imépitoïne

Code ATCvet : QN03AX90

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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 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 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.

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.

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'imépitoiné. L'imépitoiné possède un volume de distribution relativement élevé (579 à 1548 ml/kg). *In vivo*, la liaison de l'imépitoiné aux protéines plasmatiques est faible chez les chiens (60 – 70 %).

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

Métabolisme

L'imépitoiné est largement métabolisé 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

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 8 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Boîte en carton contenant 1 flacon, en polyéthylène de haute densité (HDPE) de 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
EU/2/12/147/002 250 comprimés
EU/2/12/147/003 100 comprimés
EU/2/12/147/004 250 comprimés

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

Date de première autorisation : 25.02.2013

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, DE DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.