

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament vétérinaire

SOLIPHEN 60 MG COMPRIMES POUR CHIENS

2. Composition qualitative et quantitative

Un comprimé contient :

Substance active :

Phénobarbital..... 60 mg

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

3. Forme pharmaceutique

Comprimé.

Comprimé blanc tacheté, oblong, avec 3 barres de sécabilité.

Le comprimé peut être coupé en demis ou quarts de comprimé.

4. Informations cliniques

4.1. Espèces cibles

Chiens.

4.2. Indications d'utilisation, spécifiant les espèces cibles

Chez les chiens :

- Prévention des crises d'épilepsie généralisée.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une insuffisance hépatique.

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

Ne pas utiliser chez les chiens pesant moins de 6 kg.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant une hypersensibilité à la substance active ou à d'autres barbituriques ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

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.

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.

4.5. Précautions particulières d'emploi

i) Précautions particulières d'emploi chez les animaux

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

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. Ceci ne correspond pas systématiquement à des modifications pathologiques mais peut parfois révéler 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 en 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.

ii) 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 produit.

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.

Conserver le produit dans son emballage d'origine pour éviter toute ingestion accidentelle.

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, 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.

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.

Bien se laver les mains après chaque utilisation.

iii) Autres précautions

Aucune.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Occasionnellement, polyphagie, polyurie et polydipsie ont été rapportées, mais ces effets sont habituellement transitoires et disparaissent au cours du traitement.

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.

En début de traitement, ataxie et sédation peuvent apparaître, mais ces effets sont habituellement transitoires et disparaissent chez la plupart des animaux traités. Certains animaux peuvent présenter une hyperexcitabilité paradoxale, en particulier au début d'un premier traitement. Cette hyperexcitabilité n'est pas liée à un surdosage, aucune réduction posologique n'est donc nécessaire. Sédation et ataxie deviennent souvent problématiques lorsque les taux sériques atteignent les limites supérieures de l'intervalle thérapeutique. Des concentrations plasmatiques en phénobarbital élevées peuvent être associées à une hépatotoxicité. Le phénobarbital peut avoir des effets délétères sur les cellules souches de la moelle osseuse. Les conséquences sont une pancytopenie immunotoxique et/ou une neutropénie. Ces réactions disparaissent à l'arrêt du traitement. Le traitement des chiens par le phénobarbital peut entraîner une réduction des taux sériques de la T4 totale ou de la T4 libre, 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.

4.7. Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

Gravidité :

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

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 fœtal. Dans la mesure du possible, toute gestation doit donc être évitée chez les chiennes épileptiques. En cas de gravidité, 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.

L'innocuité du médicament vétérinaire pendant la gestation n'a pas été établie chez la chienne.

Lactation :

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

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.

L'innocuité du médicament vétérinaire pendant la lactation n'a pas été établie chez la chienne.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres

A dose thérapeutique, en traitement antiépileptique, le phénobarbital est un inducteur 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 et la théophylline) est diminuée en cas d'administration concomitante avec le phénobarbital. 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 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. 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

Voie orale.

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.

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 demis ou quarts de comprimé pour obtenir des doses de 30 mg ou 15 mg, respectivement.

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

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

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 $\mu\text{g/ml}$, 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$, 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.

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

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 produit 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.

4.11. Temps d'attente

Sans objet.

5. Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique : antiépileptiques/barbituriques et dérivés.

Code ATC-vet : QN03AA02.

5.1. 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.

5.2. Caractéristiques 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 phényle 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.

6. Informations pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline

Amidon prégélatinisé

Lactose monohydraté

Silice colloïdale hydratée

Arôme de foie de porc

Levure de bière

Stéarate de magnésium

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 des fractions de comprimés : 3 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver les comprimés dans l'emballage d'origine. Les fractions de comprimés doivent être replacées dans l'alvéole de la plaquette et la plaquette dans la boîte. Toute fraction de comprimé de plus de 3 jours doit être éliminée.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Plaquette thermoformée aluminium / PVC de 12 comprimés.

Boîte de 5 plaquettes thermoformées (60 comprimés).

Boîte de 15 plaquettes thermoformées (180 comprimés).

Boîte de 25 plaquettes thermoformées (300 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

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRE TVM
57 Rue des Bardines
63370 Lempdes
France

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

BE : BE-V477191

FR : FR/V/3997477 8/2015

Boîte de 5 plaquettes thermoformées de 12 comprimés quadrisécables

Boîte de 15 plaquettes thermoformées de 12 comprimés quadrisécables

Boîte de 25 plaquettes thermoformées de 12 comprimés quadrisécables

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation et de renouvellement de l'autorisation, le cas échéant

Date de première autorisation : 26/08/2015

10. Date de mise à jour du résumé des caractéristiques du produit

06/10/2016

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.