

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

EPITYL FLAVOUR 60 mg ad us. vet., comprimés sécables pour chiens

*Soumis à la loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes.*

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient :

**Substance active** : Phénobarbital 60 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé. Comprimés ronds blancs avec barre de sécabilité en croix sur une face.

Les comprimés peuvent être divisés en deux ou en quatre parties égales.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Espèces cibles

Chiens

### 4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Prévention des crises d'épilepsie généralisée chez les chiens.

### 4.3 Contre-indications

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

Ne pas utiliser chez les animaux atteints de troubles rénaux ou cardiovasculaires graves.

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

Ne pas utiliser en cas d'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 décision d'initier un traitement antiépileptique avec du phénobarbital doit être évaluée pour chaque cas individuel et dépend du nombre, de la fréquence, de la durée, ainsi que de la sévérité des crises convulsives. Certains des chiens ne présentent pas de crises d'épilepsie pendant le traitement, mais

certains présentent uniquement une diminution des crises, et d'autres sont considérés comme ne répondant pas au traitement.

#### 4.5 Précautions particulières d'emploi

##### Précautions particulières d'emploi chez l'animal

La prudence est recommandée chez les animaux présentant une insuffisance hépatique ou rénale, une hypovolémie, une anémie et une insuffisance cardiaque ou respiratoire.

Le risque d'effets hépatotoxiques secondaires peut être diminué ou différé en utilisant une dose efficace la plus faible possible. Une surveillance des paramètres hépatiques est recommandée en cas de traitement prolongé. Il est recommandé d'effectuer un diagnostic clinique de laboratoire 2 à 3 semaines après le début du traitement, puis tous les 4 à 6 mois et il est particulièrement recommandé de déterminer les activités des enzymes hépatiques et les acides biliaires dans le sérum. Il est important de garder à l'esprit que l'hypoxie, entre autres peut entraîner une augmentation des taux d'enzymes hépatiques après une convulsion. Le phénobarbital peut augmenter l'activité de la phosphatase alcaline et des transaminases dans le sérum. Ces taux peuvent témoigner de changements non pathologiques, mais pourraient aussi représenter les effets d'une hépatotoxicité. Les tests de la fonction hépatique sont donc recommandés. L'augmentation des taux des enzymes hépatiques ne nécessite pas toujours une réduction de la dose de phénobarbital si le taux d'acides biliaires sériques reste dans l'intervalle physiologique.

Chez les chiens épileptiques stabilisés sous phénobarbital, il n'est pas recommandé de passer d'une préparation de phénobarbital à une autre. Mais si le changement est inévitable, des précautions particulières doivent être prises le cas échéant, comme par exemple : des contrôles plus fréquents des concentrations plasmatiques de phénobarbital afin de garantir que les concentrations thérapeutiques sont maintenues. Une surveillance de l'augmentation des effets secondaires et des dysfonctionnements hépatiques doit être effectuée plus fréquemment jusqu'à ce que la stabilisation soit confirmée.

L'arrêt du traitement ou le passage à d'autres types de thérapie anti-épileptique doit être fait progressivement pour éviter de précipiter une augmentation de la fréquence des crises.

Les comprimés sont aromatisés. Afin d'éviter toute ingestion accidentelle, rangez-les comprimés hors de la portée des animaux.

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

Les barbituriques peuvent entraîner une hypersensibilité. Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux barbituriques doivent éviter tout contact avec le produit. L'ingestion accidentelle peut provoquer une intoxication et être fatale, en particulier chez les enfants. Prendre le 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 fœtus et les nourrissons allaités ; il peut affecter le cerveau en développement et conduire à des troubles cognitifs. Le phénobarbital est excrété dans le lait maternel. Les femmes enceintes, les femmes en âge de procréer et les femmes qui allaitent devraient éviter toute ingestion accidentelle et un contact cutané prolongé avec le produit. Il est conseillé de porter des gants jetables lors de l'administration du produit afin de réduire le contact avec la peau. Se laver soigneusement les mains après utilisation.

Conserver ce produit dans son emballage d'origine pour éviter toute ingestion accidentelle. En cas d'ingestion accidentelle, consulter immédiatement un médecin, en avisant les services médicaux de l'intoxication par les barbituriques. Montrer la notice ou l'étiquette au médecin. Si possible, le médecin doit être informé de l'heure et de l'importance de l'ingestion, pour lui permettre d'adapter au mieux le traitement à instaurer.

Les parties de comprimés conservées jusqu'à la prochaine administration doivent être replacées dans le compartiment ouvert du blister dans l'emballage extérieur.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

Tous les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés très rarement.

Au début du traitement, une ataxie et une sédation peuvent se produire, mais ces effets sont habituellement transitoires et disparaissent chez la plupart des chiens (mais pas tous) au cours du traitement. Certains animaux peuvent présenter une hyperexcitabilité paradoxale, en particulier au tout début du premier traitement. Comme cette hyperexcitabilité n'est pas liée à un surdosage, aucune diminution de la dose n'est nécessaire.

Une polyurie, une polydipsie et une polyphagie peuvent se produire à des concentrations plasmatiques de substance active moyennes ou élevées. Le chien doit recevoir suffisamment d'eau et l'alimentation doit être contrôlée et ajustée si nécessaire. La sédation et l'ataxie deviennent souvent des problèmes importants lorsque les concentrations plasmatiques de substance active atteignent les valeurs limites supérieures de l'intervalle thérapeutique. Dans ce cas, le dosage doit être vérifié. De fortes concentrations plasmatiques de principe actif peuvent conduire 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 après l'arrêt du traitement. Cependant, la régénération de la moelle osseuse peut prendre plusieurs mois.

Le traitement des chiens par le phénobarbital peut entraîner une diminution des taux sériques de thyroxine (TT4 ou FT4), sans que ceci n'indique nécessairement une hypothyroïdie. Un traitement substitutif avec des hormones thyroïdiennes ne devra être instauré que si des signes cliniques de la maladie sont constatés.

En cas d'effets indésirables graves, passer à un traitement avec un autre médicament vétérinaire antiépileptique ou revoir et réduire la dose à administrer.

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**

Le phénobarbital traverse la barrière placentaire et, à de fortes doses, des symptômes de sevrage (réversibles), chez les nouveau-nés ne peuvent être exclus.

Les études menées chez les animaux de laboratoire ont mis en évidence un effet du phénobarbital sur la croissance prénatale, en particulier sur le développement sexuel. Une prédisposition aux saignements chez le nouveau-né a été associée au traitement par le phénobarbital pendant la gestation. L'administration de vitamine K à la chienne pendant les 10 jours précédant la mise-bas peut aider à diminuer ces effets sur le fœtus.

L'innocuité de ce produit n'a pas été établie chez les chiennes gestantes. Le bénéfice du traitement peut être plus important que le risque potentiel associé aux crises convulsives épileptiques sur le fœtus (hypoxie et acidose). En conséquence, en cas de gestation, l'arrêt du traitement antiépileptique n'est pas recommandé ; cependant, la dose devrait être la plus faible possible.

Le phénobarbital est excrété en faible quantité dans le lait maternel et durant l'allaitement, les chiots doivent être surveillés avec attention pour éviter les effets sédatifs indésirables. Le sevrage précoce des chiots du lait de leur mère doit donc être sérieusement envisagé à un stade précoce. Si de la somnolence ou des effets sédatifs (qui pourraient interférer avec la tétée) apparaissent chez les nouveau-nés allaités, une méthode d'alimentation alternative doit être choisie. L'utilisation du médicament chez les chiennes durant la gestation et la lactation ne devra se faire qu'après évaluation du rapport bénéfices/risques par le vétérinaire. Cependant, comme les fœtus peuvent être endommagés par l'utilisation de ce médicament vétérinaire et que l'épilepsie est considérée comme héréditaire, les chiennes souffrant d'épilepsie ne doivent généralement pas être enceintes et les mâles ne doivent pas être utilisés pour la reproduction.

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

Une dose thérapeutique de phénobarbital pour traitement antiépileptique peut induire de manière significative des protéines plasmatiques, (telles que la  $\alpha$ -1 glycoprotéine acide, GPA), qui se lient aux médicaments.

Le phénobarbital peut réduire l'activité de certains médicaments (par exemple antiépileptiques, chloramphénicol, corticostéroïdes, doxycycline, bêtabloquants et métronidazole) en augmentant leur métabolisme par l'induction d'enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments dans les microsomes hépatiques. Par conséquent, une attention particulière doit être accordée aux caractéristiques pharmacocinétiques et aux doses de médicaments administrés simultanément. La concentration plasmatique de certains médicaments est diminuée dans le cas d'administration concomitante de phénobarbital (exemples : la ciclosporine, les hormones thyroïdiennes, et la théophylline).

L'utilisation concomitante d'autres médicaments ayant une action dépressive centrale (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 avec le phénobarbital peut induire une augmentation de la concentration plasmatique de phénobarbital.

Le phénobarbital peut diminuer l'absorption de la griséofulvine. L'utilisation concomitante avec du bromure de potassium augmente le risque de pancréatite.

L'utilisation simultanée de comprimés de phénobarbital et de primidone est déconseillée, car la primidone est principalement métabolisée en phénobarbital.

Les médicaments suivants peuvent abaisser le seuil épiléptogène : quinolones, doses élevées d'antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines, théophylline, aminophylline, ciclosporine et propofol.

Les médicaments susceptibles de modifier le seuil de convulsion ne doivent être utilisés que si cela est absolument nécessaire et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique sûre.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

Administration par voie orale. Le dosage nécessaire varie dans une certaine mesure d'un individu à l'autre et dépend du type et de la gravité de la maladie. L'administration des comprimés doit toujours se faire au même moment de la journée et correspondre avec le moment du repas afin d'optimiser la réussite du traitement.

##### Dosage :

Chez le chien, le traitement doit être débuté par une dose orale de 2.5 mg par kg de poids corporel (équivalent à 1 comprimé par 24 kg) deux fois par jour.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ne sont pas atteintes avant 1 à 2 semaines après le début du traitement. La pleine efficacité thérapeutique n'apparaît qu'après deux semaines. Deux semaines après le début du traitement par le phénobarbital, les taux sériques doivent être contrôlés pour la première fois.

Si les convulsions ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante, la dose peut être augmentée par paliers de 20 % sous contrôle du taux sérique de phénobarbital. La concentration plasmatique de phénobarbital doit être vérifiée lorsque l'état d'équilibre a été atteint : la marge thérapeutique chez le chien est comprise entre 15 µg/ml et 40 µg/ml. De fortes concentrations plasmatiques peuvent être associées à une hépatotoxicité. Si la concentration plasmatique est inférieure à 15 µg/ml, la dose peut être ajustée en conséquence. Si les crises se reproduisent, la dose peut être augmentée jusqu'à une concentration plasmatique maximale de 40 µg/ml. Cependant, des concentrations plasmatiques élevées, supérieures à 35 µg/ml, sont associées à un risque accru d'hépatotoxicité et doivent être évitées si possible (référence : Bhatti et al., 2015: International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res* 11, 176). Les prélèvements sanguins doivent toujours être effectués au même moment. De préférence, l'échantillon de sang est prélevé peu avant la prochaine administration de phénobarbital, lorsque le taux plasmatique est le plus bas. Les concentrations plasmatiques doivent être interprétées en fonction de la réponse au traitement observée et d'une évaluation clinique complète, comprenant le suivi des symptômes d'effets indésirables chez chaque animal.

Les données cliniques suggèrent que des variations considérables peuvent être observées dans les concentrations plasmatiques de phénobarbital chez certains animaux. Ces variations peuvent avoir pour conséquence que, chez ces animaux, les concentrations plasmatiques les plus basses se situent en dessous du niveau minimal moyen thérapeutiquement efficace (15 µg/ml) alors que les plus élevées sont proches du niveau maximal (40 µg/ml ; référence : Bhatti et al., 2015). Si le contrôle des crises est insuffisant chez ces animaux, des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose que les niveaux toxiques ne soient pas atteints ou dépassés. Il peut être nécessaire chez ces animaux de mesurer les concentrations plasmatiques de phénobarbital maximales et minimales (les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 3 heures après l'administration). Si les convulsions ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante et si la concentration plasmatique maximale de phénobarbital est d'environ 40 µg/ml, alors le diagnostic doit être revu et/ou un deuxième produit antiépileptique (tels que le bromure) doit être ajouté au protocole de traitement.

Les comprimés peuvent être divisés en deux ou en quatre parties égales de manière à assurer un dosage précis.



Pour casser un comprimé en quatre, placez-le sur une surface plane avec le côté marqué au-dessus et appliquez une pression avec le pouce sur le milieu du comprimé.



Pour casser un comprimé en deux, placez-le sur une surface plane avec le côté marqué au-dessus, tenez la moitié du comprimé et appuyez sur l'autre moitié.

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

Les symptômes du surdosage sont :

- dépression du système nerveux central qui se manifeste par les signes allant du sommeil au coma
- problèmes respiratoires
- problèmes cardiovasculaires, hypotension et choc conduisant à l'insuffisance rénale et à la mort.

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

Il n'y a 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 ATCvet : QN03AA02

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Les effets antiépileptiques du phénobarbital résultent probablement d'au moins deux mécanismes : une transmission monosynaptique réduite entraîne probablement une diminution de l'excitabilité neuronale et une augmentation du seuil de stimulation électrique dans le cortex moteur.

#### **5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques**

Après administration orale de phénobarbital aux chiens, celui-ci est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 3 heures. La biodisponibilité est comprise entre 86 % et 96 %. Une fois dans le sang, 45 % sont liés aux protéines plasmatiques.

Le métabolisme se fait par hydroxylation aromatique du groupe phényl en position para et environ un tiers du médicament est excrété dans les urines sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination varie considérablement selon les individus et est comprise entre 40 et 90 heures. Une fois le traitement initié, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ne sont pas atteintes avant 1 à 2 semaines. Après administration orale du produit à 16 Beagles, 2 fois par jour à 12 heures d'intervalle, pendant 14 jours et à la dose d'un demi-comprimé par chien, ce qui équivaut à 4 - 5 mg par kg de poids corporel, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes dans les 3 heures, elles variaient de 32.3 à 47.64 µg/ml et les concentrations plasmatiques minimales variaient de 12.94 à 21.05 µg/ml.

### **5.3. Propriétés environnementales**

Pas de données disponibles.

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Stéarate de magnésium

Amidon de maïs

Talc

Arome viande grillée

### **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.

Informations sur le mode et la durée de conservation des demi-comprimés : 2 jours dans l'emballage d'origine.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation. Les demi/quarts de comprimés non utilisés peuvent être placés dans le blister ouvert et conservés jusqu'à 48 heures. Conserver le blister thermoformé dans l'emballage d'origine. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.




**6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Blisters (PVC/aluminium) contenant 10 comprimés chacun dans des boîtes en carton de 100 comprimés.

**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**

ufamed AG, Kornfeldstrasse 2, CH-6210 Sursee  
+41 (0)58 434 46 00, info@ufamed.ch 

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

Swissmedic 68'387 001 60 mg 100 comprimés  
Catégorie de remise B : remise sur ordonnance vétérinaire  
(**Attention** : respecter la loi sur les stupéfiants !)

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

Date de première autorisation : 06.12.2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

11.07.2022

**INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Sans objet.