

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epibarb vet. 25 mg tabletit koiralle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi tabletti sisältää:

Vaikuttava aine

Fenobarbitaali 25 mg

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jossa on ruskeita pilkkuja ja jonka toisella puolella on ristinmuotoinen jakoviiva.

Tabletin voi jakaa kahteen tai neljään yhtä suureen osaan.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Koira.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Yleistyneen epilepsian aiheuttamien kohtausten ehkäisy.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai muille barbituraateille. Ei saa käyttää eläimille, joilla on vakava maksasairaus.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on vakava munuais- tai sydän- ja verisuonisairaus.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

On suositeltavaa tutkia potilaan kliininen tila ensimmäisen kerran 2–3 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen 4–6 kuukauden välein. On tärkeää muistaa, että hypoksian vaikutukset voivat aiheuttaa maksaentsyymien kohoamista kohtauksen jälkeen.

Fenobarbitaalihoito voi pitkään jatkettuna aiheuttaa tottumista ja riippuvuutta, mikä voi johtaa oireiden spontaaniin palautumiseen, kun hoito lopetetaan.

Hoidon onnistumisen kannalta on oleellisen tärkeää antaa tabletit joka päivä samaan aikaan.

Joillakin koirilla epileptisiä kohtauksia ei esiinny ollenkaan hoidon aikana, kun taas joillakin koirilla kohtaukset ainoastaan harventuvat ja joidenkin koirien katsotaan olevan hoitoon reagoimattomia.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava eläimillä, joilla on heikentynyt maksan ja/tai munuaisten toiminta, hypovolemia, anemia ja sydämen tai hengityselinten toimintahäiriö.

Mikäli mahdollista, maksan toiminta on tutkittava ennen hoidon aloittamista. Hepatotoksisten haittavaikutusten mahdollisuutta voidaan pienentää tai viivästyttää käyttämällä mahdollisimman alhaista tehokasta annosta.

Fenobarbitaali saattaa lisätä seerumin alkaalisen fosfataasin ja transaminaasien aktiivisuutta. Syynä voivat olla ei-patologiset muutokset, mutta seerumin alkaalisen fosfataasin ja transaminaasien aktiivisuuden lisääntyminen voi myös viitata hepatotoksisuuteen. Hepatotoksisuutta epäiltäessä on näin ollen suositeltavaa tutkia maksan toiminta.

Fenobarbitaalin käytön lopettaminen tai toisen epilepsialäkkeen käyttöön/käytöstä siirtyminen on suoritettava asteittain, jotta vältetään kohtausten esiintymistiheyden suureneminen.

Fenobarbitaalivalmisteiden vaihtamisessa on noudatettava varovaisuutta epilepsiapotilailla, joiden tila on vakaa.

Tabletit on maustettu. Estä vahingossa tapahtuva nieleminen pitämällä tabletit poissa eläinten ulottuvilta.

Erytyiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Barbituraatit voivat aiheuttaa yliherkkyyttä. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä barbituraateille, tulee välttää kosketusta valmisteeseen kanssa.

Valmisteeseen nieleminen vahingossa voi aiheuttaa myrkytyksen, joka voi johtaa kuolemaan, etenkin lapsilla. Varmista huolellisesti, että lapset eivät joudu kosketuksiin valmisteeseen kanssa. Pidä valmisteeseen alkuperäispakkauksessa, jotta kukaan ei pääse nielemään sitä vahingossa. Säilytä käyttämättä jääneet tabletin osat läpipainoliuskassa seuraavaa käyttökertaa varten. Säilytä läpipainoliuskassa ulkopakkauksessa. Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Fenobarbitaali on teratogeeninen aine ja se voi olla toksinen syntymättömälle tai imetettävälle lapselle; se voi vaikuttaa aivojen kehitykseen ja aiheuttaa kognitiivisia häiriöitä. Fenobarbitaali erittyy äidinmaitoon. Raskaana olevien naisten, hedelmällisessä iässä olevien naisten ja imettävien naisten on vältettävä valmisteeseen nielemistä vahingossa kädestä suuhun tapahtuvan kontaktin kautta sekä pitkiä ihokontakteja valmisteeseen kanssa.

Valmisteeseen annostelun yhteydessä on suositeltavaa käyttää kertakäyttökäsineitä, jotta iho ei joudu kosketuksiin valmisteeseen kanssa.

Pese kädet huolellisesti käytön jälkeen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Ahmimista, lisääntynyttä virtsaamista ja lisääntynyttä juomista voi esiintyä, mutta nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät lääkitystä jatkettaessa.

Toksisuus saattaa kehittyä annoksilla, jotka ovat yli 20 mg/kg/vrk, tai seerumin fenobarbitaalipitoisuuden kohotessa yli 45 µg/ml.

Hoitoa aloitettaessa voi ilmetä ataksiaa ja sedaatiota, mutta nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja häviävät useimmilla, mutta ei kuitenkaan kaikilla potilailla lääkitystä jatkettaessa. Joillakin eläimillä voi esiintyä paradoksaalista ylikiihtyvyyttä erityisesti hoitoa aloitettaessa. Koska tämä ylikiihtyvyys ei liity yliannostukseen, annoksen pienentäminen ei ole tarpeen. Sedaatio ja ataksia ovat usein merkittäviä

huolenaihe, kun pitoisuudet seerumissa kohoavat hoitoalueen ylärajalle. Suureen pitoisuuteen plasmassa voi liittyä maksatoksisuutta. Fenobarbitaalilla voi olla haitallinen vaikutus luuytimen kantasoluihin, minkä seurauksena voi ilmetä immunotoksista pansytopeniaa ja/tai neutropeniaa. Nämä reaktiot häviävät, kun hoito lopetetaan. Kun koiria hoidetaan fenobarbitaalilla, niiden seerumin tyroksiinin (T4) ja vapaan tyroksiinin (T4-V) pitoisuudet saattavat pienentyä, mikä ei kuitenkaan välttämättä ole merkki kilpirauhasen vajaatoiminnasta. Kilpirauhashormonikorvaushoitoa ei pidä aloittaa, ellei havaita kliinisiä merkkejä sairaudesta. Jos haittavaikutukset ovat vakavia, on suositeltavaa pienentää lääkeannosta.

4.7 Käyttö tiineyden ja imetyksen aikana

Tiineys:

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella. Laboratorioeläimillä tehdyissä tutkimuksissa fenobarbitaalin on havaittu vaikuttavan sikiön kasvuun ja aiheuttavan pysyviä muutoksia erityisesti hermoston ja sukupuolielinten kehityksessä. Tiineydenaikaiseen fenobarbitaalin käyttöön on liittynyt vastasyntyneen verenvuotoaipumusta. Emon epilepsia saattaa olla ylimääräinen riskitekijä sikiön kehitykselle. Näin ollen tiineeksi tulemista on mahdollisuuksien mukaan vältettävä epileptisillä koirilla. Jos koira tulee tiineeksi, lääkityksestä aiheutuva sikiön kehityshäiriöiden suurentunut riski pitää punnita tarkoin siihen riskiin nähden, joka aiheutuu hoidon lopettamisesta tiineyden ajaksi. Hoidon keskeyttämistä ei suositella, mutta annostus on hyvä pitää mahdollisimman pienenä. Fenobarbitaali läpäisee istukan ja korkeilla annoksilla ei voida sulkea pois (palautuvia) vieroitusoireita vastasyntyneillä. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden aikana ei ole selvitetty koirilla.

Imetys:

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella. Fenobarbitaalia erittyä pieniä määriä maitoon ja pentuja on seurattava huolellisesti imetyksen aikana mahdollisten sedatiivisten haittavaikutusten varalta. Varhaista vieroitusta voidaan harkita. Jos imevillä vastasyntyneillä ilmenee uneliaisuutta/sedaatiota (joka voi haitata imemistä), on valittava keinotekoinen imetysmenetelmä. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta imetyksen aikana ei ole selvitetty koirilla.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsian hoitoon käytettävän fenobarbitaalin hoitoannos voi merkittävästi indusoida plasman proteiineja (kuten alfa-1-glukoproteiinia, AGP), jotka sitovat lääkkeitä. Fenobarbitaali saattaa tehostaa joidenkin lääkkeiden (esim. epilepsialääkkeet, kloramfenikoli, kortikosteroidit, doksisykliini, beetasalpaajat ja metronidatsoli) metaboliaa indusoimalla lääkkeitä metaboloivia entsyymejä maksan mikrosomeissa ja sitä kautta heikentää niiden vaikutusta. Sen vuoksi huomiota on kiinnitettävä samanaikaisesti annettavien lääkkeiden farmakokinetiikkaan ja annoksiin. Tiettyjen lääkkeiden (esimerkiksi syklosporiini, kilpirauhashormonit ja teofylliini) plasmapitoisuudet pienenevät, kun fenobarbitaalia annetaan niiden kanssa samanaikaisesti. Samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamauttavien lääkkeiden (kuten huumaavat kipulääkkeet, morfiinijohdannaiset, fenotiatsiinit, antihistamiinit, klomipramiini ja kloramfenikoli) kanssa voi tehostaa fenobarbitaalin vaikutusta.

Simetidiini ja ketokonatsoli ovat maksaentsyymien estäjiä: samanaikainen käyttö fenobarbitaalin kanssa voi aiheuttaa fenobarbitaalin pitoisuuden suurenemista plasmassa. Fenobarbitaali saattaa heikentää griseofulviinin imeytymistä. Samanaikainen käyttö kaliumbromidin kanssa lisää haimatulehduksen riskiä. Fenobarbitaalitabletteja ei suositella käytettäväksi yhtä aikaa primidonin kanssa, koska primidoni metaboloituu pääasiassa fenobarbitaaliksi.

Seuraavat lääkkeet saattavat pienentää kohtauskynnystä: kinolonit, suuret beetalaktaamiantibioottien annokset, teofylliini, aminofylliini, syklosporiini ja propofoli. Kohtauskynnystä mahdollisesti muuttavia lääkkeitä saa käyttää vain silloin, kun niiden käyttö on todella välttämätöntä eikä turvallisempia vaihtoehtoja ole.

4.9 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Annostus

Suosittelava aloitusannos on 2,5 mg fenobarbitaalia painokiloa kohti (vastaa 1 tablettia 10 kiloa kohti) annettuna kahdesti päivässä.

Ristinmuotoisen jakoviivan ansiosta tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen puolikkaaseen (12,5 mg fenobarbitaalia) tai neljään yhtä suureen neljännekseen (6,25 mg fenobarbitaalia).

Käyttämättä jääneet osat on käytettävä seuraavalla annostelukerralla.

Tabletit on annettava samaan aikaan joka päivä, jotta hoito onnistuu.

Fenobarbitaalin vakaa tila seerumissa saavutetaan 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Lääkityksen täysi vaikutus tulee esiin vasta kahden viikon kuluttua. Tätä ennen annosta ei tule suurentaa.

Aloitusannosta saa muuttaa vain, jos kliininen teho, fenobarbitaalin pitoisuudet veressä tai haittavaikutusten ilmeneminen antavat siihen aiheita.

Veriarvojen määrittäminen on oleellisen tärkeää asianmukaisen hoidon toteuttamiseksi. Hoidon kannalta tehokas fenobarbitaalipitoisuus on 15–40 µg/ml.

Koska fenobarbitaalin erittymisessä ja herkkyudessa on eroja, lopullinen tehokas annos saattaa erota huomattavasti potilaiden välillä (alueella 1–15 mg painokiloa kohti kahdesti päivässä).

Jos hoitovaste on riittämätön, annosta voidaan suurentaa 20 % kerrallaan tarkkaillen samalla seerumin fenobarbitaalipitoisuutta.

Jos kohtauksia ei saada estettyä tyydyttävästi ja jos suurin pitoisuustaso on noin 40 µg/ml, diagnoosia on tarkasteltava uudelleen ja/tai hoito-ohjelmaan on lisättävä toinen epilepsialääke (kuten bromidi).

Plasmapitoisuuksia tulkittaessa jokaisen eläimen kohdalla on huomioitava myös hoitovaste ja täydellisen kliinisen tutkimuksen tulokset toksisten vaikutusten osalta.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Yliannostuksen oireita ovat:

- keskushermoston lamaantuminen, jonka oireet vaihtelevat unesta koomaan
- hengitysvaikeudet
- sydän-verisuonioireet, verenpaineen alentuminen ja shokki, joka johtaa munuaistoiminnan romahtamiseen ja kuolemaan.

Yliannostustapauksessa poista nieltä valmiste mahasta, tue potilaan hengitystoimintaa ja anna kardiovaskulaarista tukihoidoa tarpeen mukaan.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista. Sen tarkoitus on erityisesti pitää yllä sydämen, verenkierron, hengityselinten ja munuaisten toimintaa sekä elektrolyyttitasapainoa.

Erityistä vastalääkettä ei ole, mutta keskushermostoa stimuloivat valmisteet (kuten doksapraami) voivat stimuloida hengityskeskusta.

4.11 Varo aika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialääkkeet/barbituraatit ja niiden johdannaiset
ATCvet-koodi: QN03AA02

5.1 Farmakodynamiikka

Fenobarbitaali on barbituraatti, jolla on antiepileptinen vaikutus. Fenobarbitaalia käytetään yleistyneen epilepsian idiopaattisen muodon hoitoon koirilla. Fenobarbitaali vaikuttaa keskushermoston tasolla hermovälittäjäaineen gamma-aminovoihapon järjestelmään estäen näin kouristuksia. Fenobarbitaalin muihin barbituraatteihin verrattuna tarkempi toiminta epilepsian estämisessä saattaa johtua sen pKa:sta (7.3). Paikallinen asidoosi vahingoittuneiden/aktiivisten neuronien alueella aiheuttaa sen, että enemmän fenobarbitaalia muuttuu aktiiviseen muotoon. Barbituraatit aiheuttavat entsyymi-induktion ja nopeuttavat näin ollen omaa hajoamistaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Koska fenobarbitaali on heikko happo, se imeytyy hyvin ruoansulatuskanavan kautta annettaessa koirille suun kautta, vaikka plasman huippupitoisuudet saavutetaan vasta 1,5–6 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Fenobarbitaalin sitoutumisaste plasmaproteiineihin on 45 % ja jakautumistilavuus $0,7 \pm 0,15$ l/kg. Seerumpipitoisuuden vakaa tila saavutetaan 8–15,5 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta.

Fenobarbitaali on kohtalaisen rasvaliukoinen ja läpäisee veri-aivo-esteen hitaasti. Barbituraatin teho kehittyy siis hitaasti, mutta kestää pitkään. Fenobarbitaalin kohtalaisen rasvaliukoisuuden ansiosta valmisteen jakautuminen adipoosikudokseen tapahtuu hitaasti. Fenobarbitaali läpäisee istukkaesteen ja kulkeutuu äidinmaitoon.

Fenobarbitaali metaboloituu maksassa p-hydroksifenobarbitaaliksi, jonka epilepsiaa estävä vaikutus on alhaisempi ja joka ei näin ollen enää osallistu merkittävästi fenobarbitaalin toimintaan. Annetusta annoksesta noin 25 % erittyy muuttumattomana virtsaan (eliminaation puoliintumisaika 37–75 tuntia) ja noin 75 % p-hydroksifenobarbitaalin glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina ja itse p-hydroksifenobarbitaalina.

Kun fenobarbitaalia on annettu päivittäin 5,5 mg painokiloa kohden 90 päivän ajan, havaitaan alhaisempi puoliintumisaika ($88,7 \pm 19,6$ tunnista $47,5 \pm 10,7$ tuntiin).

Emäksisissä olosuhteissa fenobarbitaalin erityis virtsaan nopeutuu.

Fenobarbitaalin metaboloitumisen aste vaihtelee suuresti yksilöiden välillä johtuen fenobarbitaalin vaikutuksesta maksan mikrosomaalisiin entsyymeihin.

Eliminaation puoliintumisajat vaihtelevat paitsi eläinten välillä myös samalla eläimellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu
Magnesiumstearaatti
Hiiva (kuivattu)
Kana-aromi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 30 kuukautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

Säilytä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa.

Jaettujen tablettien käyttämättä jääneet osat on asetettava takaisin läpipainopakkaukseen ja käytettävä seuraavalla annostelukerralla.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Alumiini / PVC/PE/PVDC -läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

Pahvirasia, joka sisältää 3 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia

Pahvirasia, joka sisältää 5 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia

Pahvirasia, joka sisältää 10 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia

Pahvirasia, joka sisältää 25 läpipainopakkausta, joissa on kussakin 10 tablettia

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH

Ostlandring 13

31303 Burgdorf

Saksa

Puh.: +49 5136 60660

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 37124

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäinen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.2020

MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Epibarb vet. 25 mg tabletter för hund

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller:

Aktiv substans:

Fenobarbital 25 mg

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit, rund och konvex med bruna prickar, med en korsformad brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två eller fyra lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Förebyggande mot generaliserade epileptiska anfall hos hund.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid känd överkänslighet mot den aktiva substansen, något av hjälpämnen eller andra barbiturater. Använd inte till djur med allvarig leversjukdom.

Använd inte till djur med allvarliga njur-, eller hjärt- och kärlsjukdomar.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Patientens kliniska patologi bör övervakas, den första gången 2–3 veckor efter inledd behandling och sedan var fjärde till var sjätte månad. Observera att effekterna av hypoxi kan orsaka ökade nivåer av leverenzymerna efter ett anfall.

Långsiktig behandling med fenobarbital resulterar i tillvänjning och beroende, vilket kan leda till att symtomen återkommer spontant om behandlingen avbryts för snabbt.

Tabletterna bör administreras vid samma tidpunkt varje dag för att uppnå effektiv behandling. Vissa hundar blir fria från epileptiska anfall under behandlingen, medan andra hundar endast uppvisar en minskning av anfällen. Vissa hundar visar ingen respons på behandlingen.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Försiktighet krävs vid djur med nedsatt lever- och/eller njurfunktion, hypovolemi, anemi och hjärt- eller luftvägssjukdom.

Det rekommenderas att leverfunktionen utvärderas innan behandlingen sätts in. Risken för levertoxiska biverkningar kan minskas eller fördröjas genom att använda lägsta möjliga effektiva dos.

Fenobarbital kan öka aktiviteten av serumalkalin-fosfatase och transaminaser. De kan tyda på icke-patologiska förändringar, men en ökning i aktiviteten av serumalkalin-fosfatase och transaminaser kan också indikera levertoxicitet. I händelse av misstänkt levertoxicitet rekommenderas därför leverfunktionstester.

Utsättning av behandling med fenobarbital eller övergång till eller från en annan typ av antiepileptisk behandling ska göras gradvis för att förhindra en ökad anfallsfrekvens.

Hos stabiliserade epileptiska patienter ska försiktighet iakttas vid övergång till andra formuleringar av fenobarbitala.

Tabletterna är smaksatta. Förvara tabletterna ska förvaras utom räckhåll för djuren för att undvika oavsiktligt intag.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

Barbiturater kan orsaka överkänslighet. Personer med känd överkänslighet mot barbiturater ska undvika kontakt med läkemedlet.

Oavsiktligt intag kan orsaka förgiftning som kan vara dödlig, särskilt hos barn.

Var ytterst noga med att barn inte kommer i kontakt med läkemedlet.

Förvara läkemedlet i originalförpackningen för att förhindra oavsiktligt intag. Lägg alltid tillbaka de oanvända delarna av den delade tabletten i den öppnade blisterförpackningen och lägg tillbaka den i kartongen. Vid oavsiktligt intag, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

Fenobarbital är teratogent och kan vara toxiskt för foster och barn som ammas. Det kan påverka hjärnutvecklingen och orsaka kognitiva rubbningar. Fenobarbital passerar över i modersmjölken. Gravida, kvinnor i fertil ålder samt ammande kvinnor ska undvika oavsiktligt intag till följd av hand-till-mun-kontakt samt längre hudkontakt med läkemedlet.

Engångshandskar bör användas när läkemedlet administreras för att minska hudkontakten. Tvätta händerna noggrant efter användning.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Enstaka fall av polyfagi, polyuri och polydipsi har rapporterats men dessa verkningar är vanligtvis övergående och försvinner vid fortsatt medicinering.

Toxicitet kan uppkomma vid doser över 20 mg/kg/dag eller när fenobarbitalnivåerna i serum överstiger 45 µg/ml.

När behandlingen börjar kan ataxi och dåsigheit förekomma men dessa verkningar är övergående och försvinner hos de flesta, men inte alla patienter, vid fortsatt medicinering. En paradoxal hyperexcitabilitet kan inträffa hos vissa djur, i synnerhet när behandlingen just påbörjats. Eftersom denna hyperexcitabilitet inte har samband med överdosering, behöver inte dosen minskas. Sederig och ataxi blir vanligtvis betydande problem när serumnivåerna når den högre änden av det terapeutiska intervallet. Höga plasmakoncentrationer kan orsaka levertoxicitet. Fenobarbital kan ha skadliga effekter på stamceller från benmärgen. Konsekvenserna är immunotoxisk pancytopeni och/eller

neutropeni. Dessa reaktioner försvinner efter att behandlingen upphört. Behandling av hundar med fenobarbital kan sänka deras totala TT4 eller FT4 serumnivåer. Detta behöver dock inte vara en indikation på hypotyreos. Behandling med sköldkörtelhormonersättning ska bara påbörjas om det finns kliniska tecken på sjukdom.

Om biverkningarna är svåra rekommenderas att den givna dosen sänks.

4.7 Användning under dräktighet och laktation

Dräktighet:

Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Studier på laboratoriedjur har visat att fenobarbital har en verkan under prenatal tillväxt, och i synnerhet orsakar permanenta förändringar i den neurologiska och sexuella utvecklingen. Tendenser till neonatal blödning har uppmärksammats i samband med behandling med fenobarbital under dräktighet.

Epilepsi hos modern kan vara en ytterligare riskfaktor för försämrad fosterutveckling. Dräktighet hos hundar ska därför i möjligaste mån undvikas hos hundar med epilepsi. I händelse av dräktighet måste risken att medicineringen kan orsaka en ökning av antalet kongenitala defekter vägas mot risken med att dra in behandlingen under dräktigheten. Avbruten behandling rekommenderas inte, men doseringen ska hållas så låg som möjligt.

Fenobarbital går över till moderkakan och i höga doser kan inte (reversibla) abstinenssymtom uteslutas hos nyfödda.

Säkerheten av detta läkemedel har inte bevisats under dräktighet hos hund.

Laktation:

Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Fenobarbital utsöndras i små mängder i modersmjölk och diande valpar ska övervakas noga för oönskade sedativa effekter. Tidig avvänjning kan vara ett alternativ. Om dåsighet/sedativa effekter (som kan inverka på diandet) visar sig hos diande nyfödda, ska en artificiell dimetod användas.

Säkerheten hos detta läkemedel har inte bevisats under laktation hos hund.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En terapeutisk dos fenobarbital för antiepileptisk behandling kan avsevärt inducera plasmaprotein (som t.ex. α 1-syra glykoprotein, AGP), som binder läkemedel. Fenobarbital kan minska aktiviteten av vissa läkemedel (t.ex. antiepileptika, kloramfenikol, kortikosteroider, doxycyklin, betablockerare och metronidazol) genom att öka metaboliseringshastigheten genom induktion av läkemedelsmetaboliserande enzymer i levermikrosomer. Särskild uppmärksamhet skall därför ägnas åt farmakokinetik och doser av läkemedel som administreras samtidigt. Plasmakoncentrationen av flera läkemedel (t.ex. ciklosporin, sköldkörtelhormoner och teofyllin) minskar vid samtidig administrering av fenobarbital. Samtidig behandling med andra läkemedel som har en centraldepressiv verkan (t.ex. narkotiska analgetika, morfinderivat, fenotiaziner, antihistaminer, klomipramin och kloramfenikol) kan öka effekten av fenobarbital.

Cimetidin och ketokonazol är hämmare av leverenzymer: samtidig användning med fenobarbital kan inducera en ökning av serumkoncentration av fenobarbital. Fenobarbital kan minska absorption av griseofulvin. Samtidig behandling med kaliumbromid ökar risken för pankreatit. Användning av fenobarbitaltabletter samtidigt med primidon rekommenderas inte, eftersom primidon främst metaboliseras till fenobarbital.

Följande läkemedel kan sänka kramptröskeln: kinoloner, höga doser av betalaktamantibiotika, teofyllin, aminofyllin, ciklosporin och propofol. Läkemedel som kan påverka tröskeln för anfall ska bara användas om de verkligen är nödvändiga och när det inte finns något säkrare alternativ.

4.9 Dosering och administreringsätt

Oralt.

Dosering

Den rekommenderade startdosen är 2,5 mg fenobarbital per kg kroppsvikt (motsvarande 1 tablett per 10 kg), administrerat två gånger dagligen.

Tabletten har en korsformad brytskåra som gör det möjligt att dela den i två lika stora delar (12,5 mg fenobarbital) eller fyra lika stora delar (6,25 mg fenobarbital). Delade tabletter ska användas när nästa dos administreras.

Tabletten ska ges vid samma tidpunkt varje dag för optimalt behandlingsresultat.

Steady state serumkoncentrationer nås inte förrän 1–2 veckor efter det att behandlingen har inletts. Maximal effekt av medicineringsinträffar efter ca två veckor och dosen skall inte ökas under denna period.

Eventuell justering av startdoseringen görs bäst på basis av klinisk verkan, blodkoncentrationer och förekomst av biverkningar.

För korrekt behandling krävs att blodnivåerna fastställs. Den fenobarbitalnivå som anses vara terapeutiskt effektiv varierar mellan 15 och 40 µg/ml.

Till följd av skillnader i utsöndring av fenobarbital och skillnader i känslighet kan den slutliga effektiva dosen variera avsevärt mellan olika patienter (mellan 1 mg och 15 mg/kg kroppsvikt, två gånger dagligen).

Om den terapeutiska effekten är otillräcklig kan dosen ökas med 20 % åt gången, under samtidig övervakning av fenobarbitalnivåerna i serum.

Om anfällen inte begränsas till en acceptabel nivå vid en maximal serumkoncentration på ca 40 µg/ml ska diagnosen omprövas och/eller ett annat antiepileptiskt läkemedel (exempelvis bromider) läggas till i behandlingsprotokollet.

Plasmakoncentrationerna ska alltid tolkas i relation till den observerade responsen på behandlingen och en fullständig klinisk bedömning inklusive övervakning av tecken på toxiska effekter hos varje enskilt djur.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Symtom på överdosering är:

- depression av centrala nervsystemet vilket kan ge symptom som kan sträcka sig från sömnhet eller till koma
- andningsbesvär
- hjärt- eller kärltill, hypotension och chock som leder till njursvikt och död.

Vid överdosering ska magen tömmas på intaget läkemedel varefter andnings- och kardiovaskulärt stöd ges vid behov.

De primära hanteringsåtgärderna därefter är intensiv symptomatisk och stödjande behandling med särskild uppmärksamhet på att bibehålla hjärt- och kärl-, luftvägs- och njurfunktioner samt elektrolytbalansen.

Det finns inget särskilt motgift, men CNS-stimulanter, (såsom doxapram) kan stimulera andningscentrum.

4.11 Karenstid

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika/barbiturater och derivat
ATCvet-kod: QN03AA02

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Fenobarbital är en barbiturat med en antiepileptisk effekt. Fenobarbital används för behandling av den idiopatiska formen av generaliserad epilepsi hos hundar. Fenobarbital verkar på central nivå, genom att påverka systemet av den inhiberande transmittorsubstansen gamma-aminosmörtsyra, och dämpar på detta sätt konvulsionerna. Den mer specifika verkan hos fenobarbital, jämfört med andra barbiturater mot epilepsi kan relateras till dess pKa (7.3). Den lokala acidosen i ett påverkat/aktivt neuronalt område leder till att mer fenobarbital omvandlas tillsin aktiva form. Barbiturater orsakar enzyminduktion och accelererar på så sätt den egna nedbrytningen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fenobarbital är en svag syra och absorberas väl i mag-tarmkanalen efter oral administrering till hundar, även om de högsta plasmakoncentrationerna inte uppnås förrän 1,5–6 timmar efter administrering. Plasmaproteinbindning av fenobarbital är 45 % och distributionsvolymen är $0,7 \pm 0,15$ l/kg. En stabil serumkoncentration (steady state) uppnås 8–15,5 dagar efter påbörjad behandling. Fenobarbital är relativt fettlöslig och passerar långsamt genom blod-hjärnbarriären. Barbiturateffekten utvecklas därför långsamt, men kvarstår under en lång tidsperiod. Till följd av den måttliga fettlösligheten för fenobarbital, sker omdistributionen till fettvävnad långsamt. Fenobarbital korsar placentabarriären och utsöndras i modersmjölk.

Fenobarbital omvandlas i levern till p-hydroxyfenobarbital, som till följd av en lägre antiepileptisk effekt inte längre ger något betydande bidrag till aktiviteten hos fenobarbital. Ca 25 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen i oförändrad form (halveringstid 37–75 timmar) och ca 75 % utsöndras som glukuronid och sulfatderivat av p-hydroxyfenobarbital och som rent p-hydroxyfenobarbital.

Efter daglig administrering av 5,5 mg fenobarbital per kg kroppsvikt i 90 dagar, observeras en kortare halveringstid (från $88,7 \pm 19,6$ till $47,5 \pm 10,7$ timmar).

Under alkalina förhållanden påskyndas den urina utsöndringen av fenobarbital.

Det finns stor individuell variation i graden av fenobarbitalmetabolism, som orsakas av fenobarbitalets verkan på mikrosomala leverenzymmer.

Variationer i elimineringshalveringstiden ses inte bara mellan djur utan även hos den enskilda individen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kiseldioxid, kolloidal hydratiserad
Magnesiumstearat
Jäst (torkad)
Kycklingsmak

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 30 månader.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvara blisterförpackningen i den ytterkartongen.

Eventuella återstående portioner av delade tabletter ska läggas tillbaka i den öppnade blisterförpackningen och ges vid nästa doseringstillfälle.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Aluminium - PVC/PE/PVDC blisterförpackning

Förpackningsstorlekar:

Kartong med 3 blisterförpackningar à 10 tabletter

Kartong med 5 blisterförpackningar à 10 tabletter

Kartong med 10 blisterförpackningar à 10 tabletter

Kartong med 25 blisterförpackningar à 10 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt veterinärmedicinskt läkemedel eller avfall som härstammar från sådana veterinärmedicinska läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH

Ostlandring 13

31303 Burgdorf

Tyskland

Tfn: +49 5136 60660

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 59271 SE

MTnr: 37124 FI

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande:

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.06,2020

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.