

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Pexion 100 mg tabletter til hund

Pexion 400 mg tabletter til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder:

Aktivt stof:

Imepitoin 100 mg

Imepitoin 400 mg

Hjælpestoffer:

| Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele |
|--|
| Lactosemonohydrat |
| Mikrokrystallinsk cellulose |
| Hypromellose |
| Magnesiumstearat |
| Natriumstivelsesglycolat |

Hvide, aflange tabletter med delekærv og indsat logo "I 01" (100 mg) eller "I 02" (400 mg) på den ene side. Tabletten kan deles i to lige store dele.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Til reduktion af hyppigheden af generaliserede anfald som følge af idiopatisk epilepsi hos hund.

Anvendes efter en nøje vurdering af alternative behandlingsmuligheder.

Til reduktion af angst og frygt forbundet med støjfobi hos hund.

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til hunde med alvorligt nedsat leverfunktion, alvorlig nyre- eller alvorlig hjertekarsygdom.

3.4 Særlige advarsler

Idiopatisk epilepsi

Det farmakologiske respons på imepitoin kan variere og virkningen kan være ufuldstændig. Ved behandling vil nogle hunde blive fri for anfald, hos andre hunde vil observeres en reduktion i antallet af anfald, mens andre igen ikke vil respondere. Derfor bør det overvejes nøje, inden det besluttes at skifte en stabiliseret hund i anden behandling til behandling med imepitoin. Hos ikke-responderende hunde kan en stigning i anfaldsfrekvens observeres. Hvis anfald ikke er tilstrækkelig under kontrol,

bør yderligere diagnostiske foranstaltninger samt anden antiepileptisk behandling overvejes. Når det er medicinsk nødvendigt at foretage et skift mellem forskellige anti-epileptiske lægemidler, bør det ske gradvist og med passende klinisk overvågning.

Virkingen af veterinærlægemidlet hos hunde med *status epilepticus* og klyngeanfald (cluster seizures) er ikke undersøgt. Derfor bør imepitoin ikke anvendes som primær behandling hos hunde med klyngeanfald (cluster seizures) og *status epilepticus*.

Der er ikke observeret tab af krampestillende virkning (toleranceudvikling) ved kontinuerlig behandling i 4 uger i de eksperimentelle studier af fire ugers varighed.

Ingen definitive konklusioner kan drages omkring imepitoin's virkning som supplerende behandling til phenobarbital, kaliumbromid og/eller levetiracetam, baseret på det begrænsede antal af tilgængelige studier (se pkt. 3.8).

Støjforbi

Virkingen på reduktion af angst og frygt forbundet med støjfobi er ikke undersøgt hos hunde yngre end 12 måneder.

Op til 2 dages forbehandling kan være nødvendig for at opnå optimal anxiolytisk virkning hos hunde med støjfobi. Se pkt. 3.9.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Veterinærlægemidlets sikkerhed er ikke undersøgt hos hunde, der vejer mindre end 2 kg, eller hos hunde med sygdomme såsom nyre-, lever-, hjerte-, gastrointestinal- eller anden sygdom.

Anxiolytika, som virker på benzodiazepinreceptorerne, såsom imepitoin, kan føre til manglende hæmning af frygtbaseret adfærd. Veterinærlægemidlet kan derfor resultere i et øget eller mindsket aggressionsniveau.

Hos hunde med tidligere aggressionsproblemer skal der foretages en grundig benefit-risk-vurdering før behandling. Denne vurdering kan omfatte overvejelse af udløsende faktorer eller situationer forbundet med tidligere aggressive episoder. Før behandling indledes i disse tilfælde, skal adfærdsterapi eller henvisning til en adfærdsspecialist overvejes. Hos disse hunde bør der, før behandlingen indledes om nødvendigt, iværksættes yderligere foranstaltninger for at begrænse risikoen for aggressionsproblemer.

Milde adfærdsmæssige eller muskulære tegn kan ses hos hunde ved brat ophør af behandling med imepitoin.

Indikationen for behandling af støjfobi er baseret på et pivotalt feltstudie, som undersøgte et 3-dages behandlingsforløb for en støjhændelse forbundet med fyrværkeri. Ved længere behandlingsvarighed for støjfobi bør dyrlægen først foretage en benefit-risk-vurdering. Det bør overvejes at anvende et adfærdsmodifikationsprogram.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Indtagelse af dette veterinærlægemiddel kan medføre svimmelhed, letargi og kvalme.

I tilfælde af utilsigtet indtagelse ved hændeligt uheld, især hos børn, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

For at forhindre utilsigtet indtagelse af tabletter, bør låget sættes på beholderen umiddelbart efter det nødvendige antal tabletter til én administration, er taget ud.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Hund:

Idiopatisk epilepsi

| | |
|---|---|
| Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr): | Ataksi ¹ , somnolens ¹ Opkastning ¹ Øget ædelyst ^{1,2} |
| Almindelig (1 til 10 dyr ud af 100 behandlede dyr): | Hyperaktivitet ¹ Apati ¹ , anoreksi ¹ , polydipsi ¹ Desorientering ¹ Hypersalivation ¹ , diarré ¹ Polyuri ¹ |
| Ikke almindelig (1 til 10 dyr ud af 1.000 behandlede dyr): | Aggression ³ |
| Sjælden (1 til 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr): | Øget følsomhed over for lyd ³ Nervøsitet ³ Forhøjet kreatinin ⁴ |
| Meget sjælden (< 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder enkeltstående indberetninger): | Forhøjet urea ⁴ , forhøjet kolesterol (total) ⁴ Blinkhinde prolaps ¹ , nedsat syn ¹ |

¹ Mild og generelt forbigående.

² I begyndelsen af behandlingen.

³ Potentielt behandlingsrelateret. Det kan også være til stede under den præ-iktale eller post-iktale fase (tiden umiddelbart før eller efter et anfald), eller som adfærdændringer, der opstår som en del af sygdommen.

⁴ Mild, dog generelt ikke overstigende normale referenceintervaller og ikke forbundet med nogle klinisk signifikante observationer eller hændelser.

Støjfobi

| | |
|---|---|
| Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr): | Ataksi ^{1,2} Øget ædelyst ^{1,2} , letargi ² |
| Almindelig (1 til 10 dyr ud af 100 behandlede dyr): | Opkastning ² Aggression ² |
| Ikke almindelig (1 til 10 dyr ud af 1.000 behandlede dyr): | Hyperaktivitet ² Somnolens ² Hypersalivation ² |

¹ Forbigående og opstod i begyndelsen i behandlingsperioden. Hos mere end halvdelen af hundene, som oplevede ataksi under et kliniske studie, forsvandt tegnene spontant inden for 24 timer trods fortsat behandling og hos halvdelen af de resterende hunde inden for 48 timer.

² De fleste tilfælde er forbigående og går i sig selv under eller kort efter afslutningen af behandlingsperioden.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed og diegivning:

Anvendelse frarådes til tæver under drægtighed og diegivning.

Fertilitet:

Må ikke anvendes til hanhunde, som bruges til avl (se pkt. 3.10).

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Veterinærlægemidlet har været anvendt i kombination med phenobarbital, kaliumbromid og/eller i et mindre antal tilfælde i kombination med levetiracetam og ingen skadelige kliniske interaktioner blev observeret (se pkt. 3.4).

3.9 Administrationsveje og dosering

Idiopatisk epilepsi

Oral administration i et dosisinterval på 10 mg til 30 mg imepitoin pr. kg legemsvægt to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum. Hver tablet kan halveres for passende dosering i henhold til den enkelte hunds legemsvægt. Eventuelt resterende delte tabletter bør anvendes ved næste dosering.

Den nødvendige dosis varierer fra hund til hund og afhænger af sygdommens sværhedsgrad. Den anbefalede indledende dosis af imepitoin er 10 mg pr. kg legemsvægt to gange dagligt.

Start behandlingen ved at anvende legemsvægt i kg og doseringsskemaet. Hvis ikke anfaldsfrekvensen nedsættes tilstrækkeligt efter minimum 1 uges behandling med den aktuelle dosis, bør den ansvarlige dyrlæge revurdere hunden. Hvis veterinærlægemidlet tåles godt af hunden, kan den indgivne dosis øges med 50 til 100 % ad gangen til en maksimal dosis på 30 mg pr. kg legemsvægt to gange dagligt.

Biotilgængeligheden er større hos fastende hunde. Tidspunktet for tabletadministration i forhold til fodring bør være det samme ved hver administration.

Antal tabletter (der skal gives to gange dagligt) til indledning af epilepsibehandling:

| Dosis: 10 mg/kg to gange dagligt | Antal tabletter pr. administration | |
|---|------------------------------------|---------------|
| | 100 mg tablet | 400 mg tablet |
| Legemsvægt (kg) | | |
| 5 | ½ | |
| 5,1 – 10 | 1 | |
| 10,1 – 15 | 1 ½ | |
| 15,1 – 20 | | ½ |
| 20,1 – 40 | | 1 |
| 40,1 – 60 | | 1 ½ |
| Over 60 | | 2 |

Støjfobi

Oral administration i en dosis på 30 mg imepitoin pr. kg legemsvægt to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum.

Hver tablet kan halveres for passende dosering i henhold til den enkelte hunds legemsvægt.

Påbegynd behandling 2 dage før dagen med den forventede støjhændelse og fortsæt indtil støjhændelsen er afsluttet. Anvend nedenstående tabel med angivelser af legemsvægt i kg og dosering.

Biotilgængeligheden er større hos fastende hunde. Tidspunktet for tabletadministration i forhold til fodring bør være det samme ved hver administration.

Antal tabletter (der skal gives to gange dagligt) til behandling af støjfohi:

| Dosis: 30 mg/kg to gange dagligt | Antal tabletter pr. administration | |
|----------------------------------|------------------------------------|---------------|
| | 100 mg tablet | 400 mg tablet |
| Legemsvægt (kg) | | |
| 2,5 – 3,9 | 1 | |
| 4 – 5,9 | 1 ½ | |
| 6 – 7,9 | 2 | |
| 8 – 10,9 | 3 | |
| 11 – 15,9 | | 1 |
| 16 – 22,9 | | 1 ½ |
| 23 – 29,9 | | 2 |
| 30 – 36,9 | | 2 ½ |
| 37 – 43,9 | | 3 |
| 44 – 49,9 | | 3 ½ |
| 50 – 55,9 | | 4 |
| 56 – 71,9 | | 4 ½ |
| 72 – 80 | | 5 |

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

I tilfælde af gentagen overdosering med op til 5 gange den højeste anbefalede dosis på 30 mg imepitoin pr. kg legemsvægt er der set påvirkning af centralnervesystemet (CNS), gastrointestinal påvirkning og reversibel forlængelse af QT-intervallet. Ved sådanne doser er de kliniske tegn normalt ikke livstruende, og de forsvinder generelt inden for 24 timer, hvis der gives symptomatisk behandling.

Påvirkningen af CNS kan inkludere tab af opretningsreflekser, nedsat aktivitet, lukkede øjenlåg, tåresekretion, øjentørhed og nystagmus.

Ved 5 gange den anbefalede dosis, kan der ses nedsat legemsvægt.

Ved administration af ti gange den højest anbefalede terapeutiske dosis til hanhunde, er der set diffus atrofi af *tubuli seminiferi* i testiklerne og ledsagende nedsat antal sædceller. Se også pkt. 3.7.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode: QN03AX90

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Imepitoin er et centralt virkende stof med anxiolytiske og antiepileptiske egenskaber, der krydser blod-hjernebarrieren uden involvering af aktiv transport eller aktiv clearance, hvilket resulterer i øjeblikkelig ligevægt mellem plasma og hjerne. Her virker den som en partiel benzodiazepinreceptoragonist med lav affinitet.

Imepitoin's anxiolytiske virkning medieres via GABA_A-receptoren. Imepitoin hæmmer også anfald via potensering af de GABA_A receptor-medierede hæmmende virkninger på neuronerne, og imepitoin fungerer desuden som en svag calciumkanalblokker, hvilket kan bidrage til dets antikonvulsive egenskaber.

Kliniske studier med epilepsi:

Et europæisk feltstudie, der sammenlignede virkningen af imepitoin med phenobarbital hos 226 hunde med nydiagnosticeret idiopatisk epilepsi. 45% af tilfældene fra imepitoingruppen og 20% fra phenobarbitalgruppen udelukket fra virkningsanalysen af årsager, som inkluderede manglende effekt af behandlingen. Hos de resterende hunde (64 hunde for Pexion og 88 hunde for phenobarbital) blev følgende kliniske resultater observeret: Gennemsnitlig hyppighed af generaliserede anfald blev reduceret fra 2,3 anfald pr. måned i imepitoingruppen og fra 2,4 anfald per måned i phenobarbitalgruppen til 1,1 anfald pr. måned i begge grupper efter 20 ugers behandling. Forskellen mellem imepitoin- og phenobarbitalgrupperne i anfaldsfrekvens pr. måned efter behandling (justeret for forskel i startværdi) var 0,004; 95% konfidensinterval (CI) [-0,928;0,935]. Under evalueringsfasen på 12 uger var andelen af hunde uden generaliserede anfald 47% (30 hunde) i imepitoingruppen og 58% (51 hunde) i phenobarbitalgruppen.

Sikkerheden af begge behandlinger blev evalueret i det fulde analysedatasæt (eller sikkerhedsdatasæt, dvs. 116 dyr i imepitoingruppen og 110 dyr i phenobarbitalgruppen). Stigende doser af phenobarbital blev forbundet med stigende niveauer af leverenzymene ALT, AP, AST, GGT og GLDH. Til sammenligning steg ingen af de fem enzymer med stigende doser af imepitoin. En lille stigning i kreatininværdier sammenlignet med startværdi blev observeret i de imepitoinbehandlede hunde. Dog forblev den øvre grænse for konfidensintervallet for kreatinin indenfor referenceintervallet ved alle undersøgelser. Derudover blev færre bivirkninger noteret for polyuri (10% vs. 19%), polydipsi (14% vs. 23%) og udpræget sedation (14% vs. 25%) ved sammenligning af imepitoin med phenobarbital. Se pkt. 3.6 i produktresumet for yderligere oplysninger om bivirkninger.

Et amerikansk feltstudie, der sammenlignede virkningen af imepitoin i en fast dosis på 30 mg/kg 2 gange dagligt med placebo hos 151 hunde med idiopatisk epilepsi gennem en behandlingsperiode på 84 dage. Andelen af hunde uden generaliserede anfald var 21% (21 hunde ud af 99; 95% CI [0,131;0,293]) i imepitoin-gruppen og 8% (4 hunde ud af 52; 95% CI [0,004;0,149]) i placebogruppen. 25% af hundene responderede ikke på behandlingen med imepitoin (samme eller øget hyppighed af anfald).

Klinisk studie med støjfobi:

I et placebokontrolleret feltstudie med en behandlingsvarighed på 3 dage blev virkningen af imepitoin undersøgt hos hunde diagnosticeret med støjfobi under det traditionelle nytårsfyrværkeri. Til virkningsanalysen var 226 hunde (104 imepitoin, 122 placebo) egnede (mindst én dosis medicin og data til evaluering af co-primære endepunkter), og følgende resultater blev observeret for de to co-primære endepunkter:

1. Ejer vurderede den samlede virkning af studiebehandlingen (baseret på tegn under en støjhændelse og en sammenligning med tegn under en eller flere tidligere støjhændelser uden behandling: De kumulative odds for en god eller glimrende virkning var signifikant højere i imepitoingruppen end i placebogruppen (odds-ratio = 4,689; $p < 0,0001$; 95% CI [2,79;7,89]).
2. Ejerrapporterede målinger af angstsymptomerne hos deres hund (baseret på Lincoln Sound Sensitivity Scale) under en støjhændelse: Sumscorene viste en statistisk signifikant

behandlingseffekt til fordel for imepitoin med en forskel i angstscore mellem imepitoin og placebo på -6,1; $p < 0,0001$; 95% CI [-8,6;-3,6].

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Absorption:

Farmakokinetiske studier indikerer, at imepitoin absorberes godt (> 92%) efter oral administration, og at der ikke forekommer udtalt first pass-metabolisme. Efter oral administration af imepitoin-tabletter på 30 mg/kg uden foder, opnås peak-blodkoncentrationerne hurtigt med en T_{max} på ca. 2 timer, en C_{max} på ca. 18 mikrog/ml. Samtidig administration af imepitoin-tabletter med foder reducerer det totale AUC med 30%, men giver ingen væsentlig ændring i T_{max} og C_{max} . Der forekommer ikke kønsspecifikke forskelle.

Distribution:

Der forekommer dosislinearitet over imepitoin's terapeutiske dosisinterval. Imepitoin har et relativt højt distributionsvolumen (579 til 1548 ml/kg). Imepitoin's *in-vivo* plasma-proteinbinding hos hund er lav (60 til 70%). Derfor forventes der ingen interaktion med stærkt proteinbundne stoffer. Der forekommer ingen akkumulation af imepitoin i plasma efter gentagen administration, når steady-state er opnået.

Metabolisme:

Imepitoin metaboliseres i stort omfang før elimination. Metabolitprofiler i urin og fæces viste fire væsentlige inaktive metabolitter, der dannes via oxidativ modifikation.

Elimination:

Imepitoin fjernes hurtigt fra blodet ($Cl = 260$ til 568 ml/timer/kg) med en eliminationshalveringstid på ca. 1,5 til 2 timer. Størstedelen af imepitoin og dets metabolitter udskilles i højere grad via fæces end via urinvejene, så der forventes ingen væsentlig ændring i farmakokinetikken og ingen akkumulation hos nyresvækkede hunde.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforlideligheder

Ikke relevant.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsforhold for dette veterinærlægemiddel.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Pakningsstørrelser på 30, 100 eller 250 tabletter i højdensitetspolyethylenbeholder med børnesikret lukning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/2/12/147/001 100 tabletter (100 mg)

EU/2/12/147/002 250 tabletter (100 mg)

EU/2/12/147/003 100 tabletter (400 mg)

EU/2/12/147/004 250 tabletter (400 mg)

EU/2/12/147/005 30 tabletter (400 mg)

EU/2/12/147/006 30 tabletter (100 mg)

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 25.02.2013

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).