LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

23. februar 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Epibarb Vet., tabletter

0. D.SP.NR.
31667

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Epibarb Vet.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En tablet indeholder:

Aktivt stof

Epibarb Vet. 25 mg	
Phenobarbital	25 mg
Epibarb Vet. 60 mg	
Phenobarbital	60 mg
Epibarb Vet. 100 mg	
Phenobarbital	100 mg

Hjælpestoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter
Hvid, plettet med brune pletter, rund og konveks tablet med en krydsformet delekærv på den ene side.

Tabletterne kan deles i to eller fire lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Hunde.

4.2 Terapeutiske indikationer
Forebyggelse af krampeanfald på grund af generaliseret epilepsi.

4.3 Kontraindikationer
Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne eller andre barbiturater. Bør ikke anvendes til dyr med alvorlig leversygdom.
Bør ikke anvendes til dyr med alvorlig nyresygdom eller kardiovaskulær sygdom.

4.4 Særlige advarsler
Det anbefales at overvåge patientens kliniske patologi, første gang 2-3 uger efter behandlingens begyndelse og derefter hver 4.-6. måned. Det er vigtigt at være klar over, at virkningerne af hypoksi kan forårsage forhøjede niveauer af leverenzymer efter et krampeanfald.
Langtidsbehandling med phenobarbital resulterer i vanedannelse og afhængighed, som kan føre til spontan tilbagevenden af symptomer ved pludselig seponering af behandlingen.
Indgivelse af tabletter på samme tidspunkt hver dag er af væsentlig betydning for at opnå en vellykket behandling.
Nogle af hundene er fri for epileptiske anfald under behandlingen, mens nogle af hundene kun udviser reduktion i antallet af anfald, og andre af hundene anses for ikke at respondere.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret
Der skal udvises forsigtighed hos dyr med nedsat lever- og/eller nyrefunktion, hypovolæmi, anæmi og hjerte- eller respirationsdysfunktion.

Leverfunktionen bør evalueres, inden behandlingen påbegyndes. Risikoen for hepatotoksiske bivirkninger kan reduceres eller forsinkes ved hjælp af en effektiv dosis, der er så lav som muligt.

Phenobarbital kan øge aktiviteten af alkalisk fosfatase og transaminaser i serum. Disse kan indikere ikke-patologiske ændringer, men en stigning i aktiviteten af alkalisk fosfatase og transaminaser i serum kan også repræsentere hepatotoksicitet. I tilfælde af mistanke om levertoksicitet anbefales det derfor at tage leverfunktionsprøver.

Seponering af phenobarbital eller overgang til eller fra en anden type antiepileptisk behandling bør ske gradvist for at undgå at fremme en øget hyppighed af krampeanfald.

Hos stabiliserede epilepsipatienter bør der udvises forsigtighed ved skift mellem phenobarbitalformuleringer.

Tabletterne er aromatiserede. For at undgå utilsigtet indtagelse skal tabletterne opbevares utilgængeligt for dyrene.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet
Barbiturater kan forårsage overfølsomhed. Ved kendt overfølsomhed over for barbiturater bør kontakt med lægemidlet undgås.

Utilsigtet indtagelse kan forårsage forgiftning og kan være dødelig, især for børn. Vær yderst forsigtig, så børn ikke kommer i kontakt med produktet. Opbevar dette produkt i den originale emballage for at undgå utilsigtet indtagelse. Hver gang en ubrugt del-tablet opbevares indtil næste brug, skal den anbringes i den åbne blisterpakning og lægges tilbage i kartonæsken. I tilfælde af utilsigtet indtagelse skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Phenobarbital er teratogent og kan være toksisk for ufødte og ammede børn; det kan påvirke hjernen under udvikling og føre til kognitive forstyrrelser. Phenobarbital udskilles i modermælk. Gravide kvinder, kvinder i den fødedygtige alder og kvinder, der ammer, bør undgå utilsigtet indtagelse som følge af kontakt mellem hænder og mund og langvarig hudkontakt med produktet.

Det anbefales at bruge engangshandsker under administration af produktet for at reducere hudkontakt med produktet.
Vask hænder grundigt efter brug.

Andre forsigtighedsregler
-

4.6 Bivirkninger

Der er lejlighedsvis rapporteret polyfagi, polyuri og polydipsi, men disse virkninger er sædvanligvis forbigående og forsvinder ved fortsat medicinering.
Toksicitet kan udvikles ved doser over 20 mg/kg/dag, eller når serum-phenobarbital-niveauerne stiger til over 45 µg/ml.
Ved behandlingens start kan ataksi og sedation forekomme, men disse virkninger er sædvanligvis forbigående og forsvinder hos de fleste, men ikke alle, patienter med fortsat medicinering. Nogle dyr kan udvise paradoksal hyperexcitabilitet, især efter første behandlingsstart. Da denne hyperexcitabilitet ikke er forbundet med overdosering, er dosisreduktion ikke nødvendig. Sedation og ataksi giver ofte anledning til betydelig bekymring, efterhånden som serumniveauerne når de højere ender af det terapeutiske område. Høje plasmakoncentrationer kan være forbundet med levertoksicitet.
Phenobarbital kan have skadelige virkninger på stamceller fra knoglemarven. Konsekvenserne er immuntoksisk pancytopeni og/eller neutropeni. Disse reaktioner forsvinder efter seponering af behandlingen. Behandling af hunde med phenobarbital kan sænke deres TT4- eller FT4-serumniveauer, men dette er muligvis ikke en indikation på hypothyreoidisme. Behandling med thyreoideahormonsubstitution bør kun påbegyndes, hvis der er kliniske tegn på sygdommen.
Hvis bivirkningerne er alvorlige, anbefales det at reducere den administrerede dosis.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Drægtighed:
Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.
Undersøgelser på laboratoriedyr har vist, at phenobarbital har en virkning under prænatal vækst, især ved at forårsage permanente ændringer i den neurologiske udvikling og i

kønsudviklingen. Tendenser til neonatal blødning er blevet forbundet med phenobarbitalbehandling under drægtighed.
Epilepsi hos moderen kan være en yderligere risikofaktor for nedsat fosterudvikling. Drægtighed bør derfor undgås hos epileptiske hunde, når det er muligt. I tilfælde af drægtighed skal risikoen for, at den medicinske behandling kan forårsage en stigning i antallet af medfødte lidelser vejes op mod risikoen for at indstille behandlingen under drægtighed. Seponering af behandlingen anbefales ikke, men doseringen skal holdes så lav som muligt.
Phenobarbital krydser placenta, og ved høje doser kan (reversible) seponeringssymptomer ikke udelukkes hos nyfødte.
Lægemidlets sikkerhed under drægtighed er ikke fastlagt hos hunde.

Laktation:
Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.
Phenobarbital udskilles i små mængder i modermælk, og under diegivning bør hvalpene monitoreres omhyggeligt for uønskede sedative virkninger. Afvænning tidligt kan være en mulighed. Hvis der forekommer somnolens/sedative virkninger (som kan påvirke diegivningen) hos diende nyfødte, bør der vælges en kunstig diegivningsmetode.
Lægemidlets sikkerhed under laktation er ikke fastlagt hos hunde.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

En terapeutisk dosis phenobarbital til antiepileptisk behandling kan signifikant inducere plasmaproteiner (såsom α1-acid glykoprotein, AGP), som binder lægemidler.
Phenobarbital kan nedsætte aktiviteten af visse lægemidler (f.eks. antiepileptika, chloramphenicol, kortikosteroider, doxycyclin, betablokkere og metronidazol) ved at øge metaboliseringshastigheden gennem induktion af lægemiddelmetaboliserende enzymer i levermikrosomer. Der skal derfor lægges særlig vægt på farmakokinetikken og doserne af samtidigt administrerede lægemidler. Plasmakoncentrationen af en række lægemidler (f.eks. ciclosporin, thyreoideahormoner og theophyllin) nedsættes ved samtidig administration af phenobarbital. Samtidig brug af andre lægemidler med central depressiv virkning (såsom narkotiske analgetika, morfinderivater, phenothiaziner, antihistaminer, clomipramin og chloramphenicol) kan øge virkningen af phenobarbital.
Cimetidin og ketoconazol hæmmer leverenzymer: Samtidig brug af phenobarbital kan inducere en stigning i serumkoncentrationen af phenobarbital. Phenobarbital kan reducere absorptionen af griseofulvin. Samtidig brug af kaliumbromid øger risikoen for pankreatitis.
Brug af phenobarbital-tabletter sammen med primidon anbefales ikke, da primidon hovedsageligt metaboliseres til phenobarbital.
Følgende lægemidler kan nedsætte krampetærsklen: quinoloner, høje doser af β-laktamantibiotikum, theophyllin, aminophyllin, cyclosporin og propofol for eksempel. Lægemidler, der kan ændre krampetærsklen, bør kun anvendes, hvis det er strengt nødvendigt, og hvis der ikke findes noget sikrere alternativ.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

Dosering
Epibarb Vet. 25 mg
Den anbefalede startdosis er 2,5 mg phenobarbital pr. kg legemsvægt (svarende til 1 tablet pr. 10 kg), administreret to gange dagligt.

På grund af den krydsformede delekærv, kan phenobarbitaltabletterne deles i to (12,5 mg phenobarbital) eller fire (6,25 mg phenobarbital) lige store dele. De opdelte tabletter bør anvendes ved næste administration.

Epibarb Vet. 60 mg
Den anbefalede startdosis er 2,5 mg phenobarbital pr. kg legemsvægt (svarende til 1 tablet pr. 24 kg), administreret to gange dagligt.
På grund af den krydsformede delekærv, kan phenobarbitaltabletterne deles i to (30 mg phenobarbital) eller fire (15 mg phenobarbital) lige store dele. De opdelte tabletter bør anvendes ved næste administration.

Epibarb Vet. 100 mg
Den anbefalede startdosis er 2,5 mg phenobarbital pr. kg legemsvægt (svarende til 1 tablet pr. 40 kg), administreret to gange dagligt.
På grund af den krydsformede delekærv, kan phenobarbitaltabletterne deles i to (50 mg phenobarbital) eller fire (25 mg phenobarbital) lige store dele. De opdelte tabletter bør anvendes ved næste administration.

Tabletterne skal gives på samme tidspunkt hver dag for at opnå en vellykket behandling.

Steady state-serumkoncentrationer nås først 1-2 uger efter behandlingens start. Den fulde virkning af medicinen ses først efter to uger, og dosis bør ikke øges i denne periode.
Det er bedst at foretage eventuelle justeringer af denne dosis på grundlag af klinisk effektivitet, koncentrationen i blodet af phenobarbital og forekomsten af uønskede bivirkninger.
Bestemmelse af blodniveauer er afgørende for en korrekt behandling. Phenobarbital-niveauer, der anses for at være terapeutisk effektive, varierer fra 15 til 40 µg/ml.
På grund af forskelle i udskillelsen af phenobarbital og forskelle i følsomheden, kan endelige effektive doser variere betydeligt mellem patienter (fra 1 mg til 15 mg/kg legemsvægt to gange dagligt).
I tilfælde af utilstrækkelig terapeutisk effekt kan dosis øges i trin på 20 % ad gangen med tilhørende monitorering af serum-phenobarbital-niveauer.

Hvis anfaldene ikke forebygges tilfredsstillende, og hvis den maksimale koncentration er omkring 40 µg/ml, bør diagnosen genovervejes og/eller et andet antiepileptikum (såsom bromider) tilføjes til behandlingsprotokollen.
Plasmakoncentrationerne skal altid fortolkes i sammenhæng med det observerede respons på behandlingen og en fuldstændig klinisk vurdering, herunder overvågning for tegn på toksiske virkninger hos hvert dyr.

4.10 Overdosering

Symptomer på overdosering er:
- Depression af centralnervesystemet, som medfører symptomer fra søvn til koma,
- luftvejsproblemer,
- kardiovaskulære problemer, hypotension og shock, der fører til nyresvigt og død.

I tilfælde af overdosering fjernes det indtagne produkt fra maven, og der gives respiratorisk og kardiovaskulær støtte efter behov.

Hovedformålet med behandlingen er derefter intensiv symptomatisk og understøttende behandling med særlig vægt på opretholdelse af kardiovaskulær, åndedræts- og nyrefunktionen og på opretholdelse af elektrolytbalancen.

Der findes ingen specifik antidot, men CNS-stimulerende midler (som doxapram) kan stimulere åndedrætscentret.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptica/barbiturater og derivater
ATCvet-kode: QN 03 AA 02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Phenobarbital er et barbiturat med anti-epileptisk virkning. Phenobarbital bruges til behandling af den idiopatiske form af generaliseret epilepsi hos hunde. Phenobarbital virker centralt, påvirker systemet af den hæmmende neurotransmitter gamma-aminosmørsyre og forhindrer således konvulsioner. Sammenlignet med andre barbiturater er den mere specifikke virkning af phenobarbital mod epilepsi muligvis relateret til dets pKa (7,3). Den lokale acidose i et berørt/aktivt neuronområde forårsager omdannelsen af mere phenobarbital til dets aktive form.
Barbiturater forårsager enzyminduktion og dermed fremskynder de deres egen nedbrydning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Phenobarbital er en svag syre, der absorberes godt fra mave-tarm-kanalen efter oral indgivelse til hunde, selvom høje plasmakoncentrationer ikke opnås før 1,5 til 6 timer efter administration. Plasmaproteinbindingen af phenobarbital er 45 % og fordelingsvolumenet er 0,7 ± 0,15 l/kg. En steady state serumkoncentration opnås 8 til 15,5 dage efter behandlingen er påbegyndt.
Phenobarbital er moderat fedtopløseligt og krydser blod-hjerne-barrieren langsomt. Derfor udvikles barbituratvirkningen langsomt, men fortsætter i lang tid. På grund af phenobarbitals moderate fedtopløselighed indtræder gendistributionen til fedtvævet langsomt. Phenobarbital krydser placentabarrieren og går over i modermælken.
Phenobarbital omdannes i leveren til p-hydroxy-phenobarbital, som på grund af en lavere antiepileptisk virkning ikke længere bidrager betydeligt til phenobarbitals virkning. Fra den indgivne dosis udskilles cirka 25 % uændret i urinen (eliminationshalveringstid 37-75 timer) og cirka 75 % som glucuronid- og sulfatderivater af p-hydroxyphenobarbital og som p-hydroxyphenobarbital.
Efter en daglig indgivelse på 5,5 mg phenobarbital pr. kg legemsvægt i 90 dage er der observeret en lavere eliminationshalveringstid (fra 88,7 ± 19,6 til 47,5 ± 10,7 timer).
Ved basiske forhold fremskyndes udskillelsen af phenobarbital via urinen.
Der er stor individuel variation i graden af phenobarbitalmetabolismen på grund af phenobarbitals virkning på mikrosomale leverenzymer.
Eliminationshalveringstider varierer ikke kun mellem dyr, men også hos et og samme dyr.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk
Lactosemonohydrat
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Silica, kolloid
Magnesiumstearat
Tørgær
Hønsekødssmag

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Opbevar blisteren i den ydre karton.
Eventuelle resterende portioner af delte tabletter skal lægges tilbage i den åbnede blisterpakning og gives ved næste administration.

6.5 Emballage

Aluminium - PVC/PE/PVDC-blisterpakning

Pakningsstørrelser:
Kartonæske med 3 blistre à 10 tabletter
Kartonæske med 5 blistre à 10 tabletter
Kartonæske med 10 blistre à 10 tabletter
Kartonæske med 25 blistre à 10 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH
Ostlandring 13
31303 Burgdorf
Tyskland

Repræsentant
ScanVet Animal Health A/S
Kongevejen 66
3480 Fredensborg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 62824
60 mg: 62825
100 mg: 62826

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. februar 2021

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE

A