

9. oktober 2018

PRODUKTRESUMÉ

for

Phenoleptil, tabletter 25 mg

0. D.SP.NR

27578

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Phenoleptil

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder:

Aktivt stof Phenobarbital

25 mg

Hjælpestoffer

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter

Hvid til offwhite, rund, bikonveks tablet med brune pletter og en delekærv på den ene side (diameter: 6 mm).

Tabletterne kan deles i to eller fire lige store dele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter

Hund

4.2 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af epileptiske anfald hos hund.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre barbiturater.

Bør ikke anvendes til dyr med alvorligt nedsat leverfunktion

Bør ikke anvendes til dyr med alvorlige nyre- eller hjerte-karsygdomme

Bør ikke anvendes til hunde, der vejer under 2,5 kg.

4.4 Særlige advarsler

Beslutningen om at påbegynde medicinsk antiepileptisk behandling med phenobarbital skal tages på baggrund af en individuel vurdering, som tager hensyn til antal, frekvens, varighed og alvorlighed af den enkelte hunds anfald.

Den generelle anbefaling for at initiere behandling går fra enkeltstående anfald, som forekommer mere end én gang på en 4-6 ugers periode over cluster-anfald (dvs. mere end et anfald inden for 24 timer) til status epilepticus, uafhængigt af frekvens.

Nogle hunde bliver symptomfri under behandlingen, nogle viser kun en reduktion i anfaldene og nogle hunde responderer slet ikke på behandlingen.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Dosering til små hunde kan ikke justeres i overensstemmelse med det anbefalede 20 % regime, og derfor skal disse dyr overvåges særligt omhyggeligt (se også pkt. 4.9).

Ophør af phenobarbital eller skift fra andre typer antiepileptika skal ske gradvist for at undgå en øgning i anfaldenes frekvens.

Der bør udvises forsigtighed hos dyr med nedsat nyrefunktion, hypovolemi, anæmi samt hjerte- eller respiratorisk dysfunktion.

Før behandlingen påbegyndes, skal leverparametrene overvåges.

Risikoen for hepatotoksiske bivirkninger kan formindskes eller forsinkes ved anvendelse af en dosis, som er så lav som mulig, men som samtidig viser effekt. Det anbefales at leverfunktionen overvåges ved længerevarende behandling.

Det anbefales, at patientens kliniske patologi undersøges 2-3 uger efter behandlingens start og derefter hver 4. til 6. måned (dvs. måling af leverenzymmer og serum-galdesyre). Det er vigtigt at holde sig for øje, at virkningen af hypoxia kan medføre en øgning af leverenzymmer efter et anfald.

Phenobarbital kan medføre en øget aktivitet i serum af alkalisk fosfatase og transaminaser. Disse kan være tegn på non-patologiske forandringer, men også på hepatotoksicitet, og derfor anbefales det at foretage leverprøver. En øgning i værdierne for leverenzymmer behøver evt. ikke altid at medføre en reduktion af doseringen af phenobarbital, hvis værdierne for serum-galdesyre ligger i normalspektret.

Set i lyset af isolerede rapporter, der beskriver hepatotoksicitet forbundet med en kombination af antikonvulsiva, anbefales det at:

1. Leverfunktionen evalueres før behandlingen påbegyndes (f.eks. måling af serum-galdesyre).
2. Terapeutiske serumkoncentrationer af phenobarbital overvåges for at sørge for, at den lavest effektive dosis anvendes. Typiske koncentrationer på 15-45 µg/ml er effektive til at kontrollere epilepsi.
3. Evaluere leverfunktionen igen regelmæssigt (hver 6. til 12. måned).
4. Evaluere anfaldsaktiviteten igen regelmæssigt.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Barbiturater kan medføre overfølsomhed. Personer med kendt overfølsomhed over for barbiturater bør undgå kontakt med præparatet.

Indgift ved hændeligt uheld kan forårsage forgiftning, hvilket kan være dødeligt, især for børn. Sørg derfor omhyggeligt for at børn ikke kommer i kontakt med lægemidlet.

Phenobarbital er teratogent og kan være toksisk for ufødte og børn der ammes. Det kan påvirke den udviklende hjerne, og føre til kognitive sygdomme.

Phenobarbital udskilles i brystmælk. Gravide kvinder, kvinder i den fertile alder og ammende kvinder skal undgå indgift ved hændeligt uheld og langvarig hudkontakt med præparatet.

Opbevar præparatet i den originale pakning for at undgå indgift ved hændeligt uheld. Der rådes til at bære engangshandsker, når præparatet administreres, for at mindske hudkontakten.

I tilfælde af selvindgivelse ved hændeligt uheld skal der søges øjeblikkelig lægehjælp, og der skal informeres om forgiftning med barbiturater, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. Hvis det er muligt, bør lægen informeres om tid og mængden af indtagelse, da dette kan bidrage til at sikre, at en hensigtsmæssig behandling er givet.

Hver gang en ubrugt del af en tablet opbevares indtil næste brug, skal den sættes tilbage i den åbne blister, som så skal indsættes i kartonæsken.

Vask hænderne grundigt efter brug.

Andre forsigtighedsregler -

4.6 Bivirkninger

I forbindelse med behandlingens start kan der meget sjældent forekomme ataxi, døsighed, letargi og svimmelhed, men disse virkninger er som regel forbigående og forsvinder hos de fleste, men ikke alle, patienter ved fortsat behandling.

Nogle dyr kan meget sjældent vise paradoksal hyperfølsomhed, især umiddelbart efter behandlingens påbegyndelse.

Da denne hypersensibilitet ikke skyldes overdosering, er det ikke nødvendigt at reducere dosis.

Polyuri, polydipsi og polyphagi kan meget sjældent forekomme ved normale og højere terapeutiske serumkoncentrationer. Disse virkninger kan dæmpes ved at begrænse indtaget af både vand og føde.

Sedation og ataxi er ofte væsentlige problemer (der opstår meget sjældent), når serumniveauet nærmer sig den øvre ende af skalaen for effektiv behandling.

Høje plasmakoncentrationer kan have en sammenhæng med hepatotoksicitet (meget sjældent).

Phenobarbital kan have en skadelig effekt på stamceller fra knoglemarven. Konsekvensen heraf er immunotoksisk pancytopeni og/eller neutropeni (meget sjældent). Disse reaktioner forsvinder efter ophør af behandlingen.

Behandling af hunde med phenobarbital kan sænke TT4 eller FT4 serum-niveauet, men dette behøver ikke være en indikation på hypothyroidisme. Behandling med en thyroid-hormonerstatning bør kun påbegyndes, hvis der er kliniske tegn på sygdommen.

Ved alvorlige bivirkninger anbefales det, at dosis nedsættes.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 dyr)

- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 **Drægtighed, diegivning eller æglægning**

Drægtighed:

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

Undersøgelser på forsøgsdyr har indikeret, at phenobarbital har en virkning på den prænatale vækst, og især forårsager permanente ændringer i neurologisk og kønslig udvikling. Neonatale blødningstendenser har været koblet sammen med phenobarbitalbehandling under drægtigheden.

Epilepsi hos moderdyret kan være en yderligere risikofaktor for nedsat fosterudvikling. Derfor skal drægtighed undgås hos hunde med epilepsi, når det er muligt. I tilfælde af drægtighed skal risikoen for, at lægemidlet kan forårsage et øget antal medfødte skader opvejes mod risikoen ved at afbryde behandlingen under drægtighedsperioden. Det er ikke tilrådeligt at seponere behandlingen, men doseringen skal holdes så lav som muligt. Phenobarbital krydser placenta, og ved højere doser kan (reversible) abstinenssymptomer hos nyfødte ikke udelukkes.

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed hos hunde er ikke eftervist.

Laktation:

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

Phenobarbital udskilles i små mængder i modermælk, og i diegivningsperioden skal hvalpene overvåges nøje for at holde øje med uønskede, sløvende virkninger. Tidlig fravæning kan være en mulighed. Hvis diende nyfødte udviser somnolens/sedation (som kan hæmme diegivningen), bør der iværksættes kunstig diegivning.

Lægemidlets sikkerhed under diegivning hos hunde er ikke bevist.

4.8 **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

En terapeutisk dosis af phenobarbital til antiepilepsibehandling kan signifikant inducere plasmaproteinter (som α 1 acid glycoprotein, AGP), som binder lægemidler. Man skal derfor være specielt opmærksom på farmakokinetik og dosering af samtidigt anvendte lægemidler.

Plasmakoncentrationen af cyclosporin, thyroide hormoner og theophyllin sænkes ved samtidig administration af phenobarbital. Disse stoffers effektivitet nedsættes også.

Cimetidin og ketoconazol er inhibitorer af hepatiske enzymer: Samtidig anvendelse af phenobarbital kan medføre en øget serumkoncentration af phenobarbital.

Samtidig brug af kaliumbromid øger risikoen for pancreatitis.

Samtidig brug med andre lægemidler som har en central depressiv effekt som f.eks. narkotiske analgetika, morfinderivater, phenotiaziner, antihistaminer, clomipramin og chloramphenicol kan øge virkningen af phenobarbital.

Phenobarbital kan øge metaboliseringen og derfor svække virkningen af, antiepileptika, chloramphenicol, corticosteroider, doxycyclin, beta-blokkere og metronidazol.

Pålideligheden af oralt indgivne præventionsmidler sænkes.

Phenobarbital kan nedsætte optagelsen af griseofulvin.

Følgende lægemidler kan sænke krampetærsklen: Quinoloner, høje doser af β -lactam antibiotika, theophyllin, aminophyllin, cyclosporin og propofol (eksempelvis). Lægemidler som kan ændre krampetærsklen bør udelukkende anvendes, hvis det er bydende nødvendigt og der ikke findes et mere sikkert alternativ.

Anvendelse af phenobarbital-tabletter sammen med primidon anbefales ikke, da primidon primært metaboliseres til phenobarbital.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Administrationsvej

Oral anvendelse.

Dosering

Den anbefalede initiale dosering er 2,5 mg phenobarbital pr. kilo kropsvægt to gange daglig.

Delekærven på den ene side af tabletten gør det muligt at dele tabletten i to (hver del på 12,5 mg phenobarbital) eller fire (hver del på 6,25 mg phenobarbital) lige store dele.

Tabletterne skal gives på de samme tidspunkter hver dag for at opnå et godt behandlingsresultat.

Eventuelle justeringer i denne dosering skal foretages på baggrund af klinisk effekt, blodniveauer og forekomst af uønskede bivirkninger. Den påkrævede dosering vil i nogen grad være forskellig fra individ til individ, og afhængig af sygdommens art og sværhedsgrad (se også pkt. 4.5).

Phenobarbitalkoncentrationen i serum skal måles, efter steady-state er opnået. Der kunne tages blodprøver samtidigt for at gøre det muligt at bestemme phenobarbital-koncentrationen i plasma, helst når koncentrationen er mindst, kort før den næste dosis phenobarbital. Det ideelle terapeutiske spektrum for serum-phenobarbitalkoncentrationen er mellem 15 og 40 $\mu\text{g/ml}$. Hvis serum-phenobarbitalkoncentrationen er under 15 $\mu\text{g/ml}$ eller hvis anfaldene ikke er under kontrol, kan dosis øges trinvist med 20 % ad gangen. Samtidig skal serum-phenobarbitalkoncentrationen overvåges op til en maksimal serumkoncentration på 45 $\mu\text{g/ml}$. Den optimale dosering kan variere kraftigt (fra 1 til 15 mg pr. kilo kropsvægt to gange daglig) på grund af forskelle i phenobarbitaludskillelsen og forskellige niveauer af følsomhed hos patienterne.

Hvis anfaldene ikke er under tilfredsstillende kontrol og serumniveauet er på ca. 40 $\mu\text{g/ml}$, bør diagnosen genovervejes og/eller der bør tilføjes et yderligere antiepileptikum (som f.eks. et bromid) til behandlingen.

Hos stabiliserede epilepsipatienter anbefales det ikke at skifte fra andre phenobarbitalformuleringer til Phenoleptil tabletter. Hvis dette imidlertid ikke kan undgås, skal skiftet ske under ekstra opmærksomhed. Det anbefales at tilstræbe en dosering, der er så tæt som muligt på den, der anvendtes med det tidligere anvendte præparat – under hensyntagen til de aktuelle målinger af plasmakoncentrationen. Man skal følge

stabiliseringsprotokoller i lighed med dem, der anvendes ved start af behandlingen (se også pkt. 4.5).

4.10 Overdosering

Symptomer på overdosering er

- CNS depression, med symptomer fra søvn til koma
- Vejtrækningsproblemer
- Kredsløbsproblemer, hypotension og shock, der fører til nyresvigt og død.

I tilfælde af overdosering skal lægemidlet fjernes fra mavesækken, og der skal gives åndedrætsbistand og kardiovaskulær bistand efter behov.

Hovedformålet med behandlingen er således intensiv symptomatisk og støttende behandling, med særligt hensyn til vedligeholdelse af kardiovaskulær funktion, åndedræts- og nyrefunktion, og til at opretholde elektrolytbalancen.

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

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika/barbiturater og derivater.

ATCvet-kode: QN 03 AA 02.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Phenobarbitals antiepileptiske egenskaber er sandsynligvis resultatet af mindst to mekanismer, nemlig nedsat, monosynaptisk transmission, som sandsynligvis medfører nedsat neuronfølsomhed og en øgning af motor cortex' grænseværdi for elektrisk stimulation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral indgivelse af phenobarbital til hund optages lægemidlet hurtigt, og maksimal plasmakoncentration opnås efter 4-8 timer. Biotilgængeligheden er på 86-96 %, det tilsyneladende fordelingsvolumen er 0,75 l/kg, og en steady state serumkoncentration opnås 2-3 uger efter påbegyndt behandling.

Omkring 45 % af plasmakoncentrationen er bundet til proteiner. Stoffet metaboliseres ved aromatisk hydroxylering af phenylgruppen i para-positionen (p-hydroxy-phenobarbital), og omkring 25 % udskilles uomdannet i urinen. Halveringstiden varierer markant mellem forskellige individer og ligger mellem 40 og 90 timer.

5.3 Miljømæssige forhold

Ingen

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Gær (tørt)
Kyllingesmag
Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 3 år.

Delte tabletter lægges tilbage i den åbnede blisterpakning og anvendes inden for 48 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30 °C.
Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod lys.

Delte tabletter skal opbevares i blisterpakningen.

6.5 Emballage

Aluminum/PVC blister i papæske med 10 tabletter per blisterkort.

Pakningsstørrelser: Papæske med 10 eller 50 blisterkort.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Le Vet B.V.
Wilgenweg 7
NL-3421 TV Oudewater
Holland

Repræsentant

Dechra Veterinary Products A/S
Mekuvej 9
7171 Uldum

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

49972

- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
12. maj 2011 (tabletter 12,5 mg og 50 mg)
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
9. oktober 2018
- 11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**
A