BILAG I

PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Pexion 100 mg tabletter til hunde
Pexion 400 mg tabletter til hunde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tablet indeholder:

Aktivt stof:
Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet
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.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Til reduktion af hyppigheden af generaliserede anfald som følge af idiopatisk epilepsi hos hunde.
Anvendes efter en nøje vurdering af alternative behandlingsmuligheder.
Til reduktion af angst og frygt i forbindelse med støjfobi hos hunde.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.
Bør ikke anvendes til hunde med alvorlig nedsat leverfunktion, svære nyresygdomme eller alvorlige hjertekarsygdomme

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Idiopatisk epilepsi
Den farmakologiske respons på imepitoin kan variere og effekten kan være ufuldstændig. Ved behandling vil nogle hunde blive fri for anfald, hos andre hunde kan observeres en reduktion i antallet af anfald, mens andre igen ikke vil respondere. Derfor bør det overvejes nøje, inden der træffes afgørelse om at skifte behandling til imepitoin på en stabiliseret hund i anden behandling. 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.

Effekten af veterinærlægemidlet hos hunde med status epilepticus og serielle anfald (cluster seizures)

er ikke undersøgt. Derfor bør imepitoin ikke anvendes som primær behandling hos hunde med serielle anfald (cluster seizures) og status epilepticus..

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

Ingen definitive konklusioner kan drages omkring imepitoins effekt, som supplerende terapi til phenobarbital, kaliumbromid og/eller levetiracetam, baseret på det begrænset antal af tilgængelige kliniske forsøg (se punkt 4.8).

Støjforbi
Effekten på reduktion af angst og frygt associeret med støjfobi er ikke afprøvet hos hunde på under 12 måneder.

Op til 2 dages forbehandling kan være nødvendig for at opnå optimal anxiolytisk effekt hos hunde med støjfobi. Se pkt. 4.9 (dosering og indgivelsesvej).

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr
Det veterinære lægemidels virkning og sikkerhed er ikke testet på hunde, der vejer mindre end 2 kg eller hos hunde med mistanke om nyre-, lever-, hjerte-, mave-tarm- eller anden sygdom.

Anxiolytika, som virker på benzodiazepinreceptorerne, f.eks. imepitoin, kan føre til disinhibering af frygtbaseret adfærd. Produktet 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 inducerende faktorer eller situationer associeret med tidligere aggressive episoder. Før der initieres behandling i disse tilfælde, skal adfærdsterapi eller henvisning til en adfærdsspecialist overvejes. Hos disse hunde bør der, før behandlingen indledes, iværksættes yderligere foranstaltninger for at begrænse risikoen for aggressionsproblemer efter behov.

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

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

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr
Indtagelse af dette produkt kan medføre svimmelhed, sløvhed og kvalme I tilfælde af at især et barn utilsigtet indtager tabletterne, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten vises til lægen.
For at forhindre utilsigtet indtag af tabletter, bør låget sættes på flasken umiddelbart efter det nødvendige antal tabletter for én administrering, er taget ud.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Idiopatisk epilepsi
Følgende milde og generelt forbigående bivirkninger er blevet observeret i prækliniske og kliniske studier af behandling af epilepsi indikationen i rækkefølge efter faldende hyppighed: ataksi, emesis, polyfagi i begyndelse af behandlingen, døsighed (meget almindelig), hyperaktivitet, apati, polydipsi, diarré, desorientering, anoreksi hypersalivation, polyuri (almindelig), blinkhindefremfald og nedsat syn (isolerede rapporter).

Hos epileptiske hunde er hyppigheden af aggression rapporteret som ikke almindelig, og der har i

sjældne tilfælde været rapporteret fra feltet om øget følsomhed over for lyd og angst. Disse tegn kan potientielt være relateret til behandlingen. De kan også ses i den præiktale eller postiktale fase (tiden umiddelbart før eller efter et anfald), eller som adfærdsændringer, der forekommer som en del af sygdommen.

En mild stigning i serumkreatinin, urea og kolesteroltal er observeret hos hunde i behandling med imepitoin, men disse oversteg generelt ikke de normale referenceværdier og var ikke forbundet med nogen klinisk signifikante observationer eller hændelser.

Støjfobi
Følgende bivirkninger er observeret under prækliniske og kliniske studier, som er udført for at støtte støjfobiindikationen: ataksi, øget appetit, letargi (meget almindelig), emesis, aggression (se punkt 4.5) (almindelig), hyperaktivitet, døsighed, hypersalivation (ikke almindelig). De fleste tilfælde er forbigående og går i sig selv under eller kort efter ophør af behandlingen.

Forbigående ataksi er rapportet med hyppigheden meget almindelig under et klinisk forsøg med støjfobi og forekom i begyndelsen i behandlingen. Hos mere end halvdelen af hundene, som oplevede ataksi under dette kliniske forsøg, forsvandt tegnene spontant inden for 24 timer trods fortsat behandling og hos halvdelen af de resterende hunde inden for 48 timer.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:
- Meget almindelig (flere 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 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10 000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10 000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Anvendelse af veterinærlægemidlet frarådes hos hanhunde, som bruges til avl og til tæver under drægtighed og diegivning. Se også punkt 4.10.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Præparatet 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 punkt 4.4).

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Idiopatisk epilepsi
Oral indgivelse 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 korrekt dosering i overensstemmelse med hundens individuelle 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 startdosis af imepitoin er 10 mg pr. kg legemsvægt to gange dagligt.

Start behandlingen ved at anvende legemsvægt i kg og doseringsskemaet. Hvis ikke anfaldsfrekvensen er tilfredsstillende nedsat efter minimum 1 uges behandling med den aktuelle dosis, bør den tilsynsførende dyrlæge revurdere hunden. Hvis det veterinære lægemiddel tåles godt af hunden, kan den indgivne dosis øges med 50 til100 % ad gangen til en maksimal dosis på 30 mg pr. kg legemsvægt to gange dagligt.

Biotilgængeligheden er større hos fastende hunde. Timing af tabletadministrering i relation til fodring

bør holdes konsistent.

Antal tabletter (der skal gives to gange dagligt) i den indledende epilepsibehandling:

Dosis: 10 mg/kg to gange dagligt	Antal tabletter pr. administration	
Legemsvægt (kg)	100 mg tablet	400 mg tablet
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 med en dosis på 30 mg imepitoin pr. kg legemsvægt to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum.
Tabletten kan halveres med henblik på en dosering, som passer til den enkelte hunds legemsvægt.

Behandling intieres 2 dage før dagen med den forventede støjhændelse og fortsætter, indtil støjhændelsen er afsluttet, idet tabellen med nedenstående angivelser af legemsvægt i kg og dosering anvendes.

Biotilgængeligheden er større hos fastende hunde. Timing af tabletadministration i relation til fodring bør være ens ved hver administration.

Antal tabletter (der skal gives to gange dagligt) med henblik på behandling af støjfobi:

Dosis: 30 mg/kg to gange dagligt	Antal tabletter pr. administration	
Legemsvægt (kg)	100 mg tablet	400 mg tablet
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

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

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), påvirkning af mave-

tarmkanalen og reversibel forlængelse af QT-intervallet. Ved sådanne doser er symptomerne normalt ikke livstruende, og de forsvinder generelt inden for 24 timer, hvis der gives symptomatisk behandling.

Disse CNS-relaterede bivirkninger kan inkludere tab af opretningsreflekser, nedsat aktivitet, lukkede øjenlåg, tåresekretion, øjentørhed og nystagmus.

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

Ved administrering af ti gange den højest anbefalede terapeutiske dosis, er der set diffus atrofi af sædkanaler i testiklerne og dertil hørende reduceret sædtal.
Se også punkt 4.7.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptica, imepitoin
ATCvet-kode: QN03AX90

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Imepitoins 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.

<u>Kliniske forsøg med epilepsi</u>
I et europæisk feltforsøg, der sammenlignede effekten af imepitoin med phenobarbital hos 226 hunde med nydiagnosticeret idiopatisk epilepsi, blev 45 % af tilfældene fra imepitoin-gruppen og 20% fra phenobarbital-gruppen udelukket fra virkningsanalysen blandt andet på grund af manglende effekt af behandlingen. Hos de resterende hunde (64 hunde for Pexion og 88 hunde for phenobarbital) blev følgende kliniske resutater observeret: Middelhyppighed af generaliserede anfald blev reduceret fra 2,3 anfald pr. måned hos imepitoin-gruppen og fra 2,4 anfald per måned hos phenobarbital-gruppen til 1,1 anfald pr. måned hos 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% CI [-0.928, 0.935]. Under evalueringsfasen på 12 uger var andelen af generelt anfaldsfrie hunde 47% (30 hunde) i imepitoin-gruppen og 58% (51 hunde) i phenobarbital-gruppen.

Sikkerheden af begge behandlinger blev evalueret i det fulde analysedatasæt (eller sikkerhedsdatasæt, dvs. 116 dyr i imepitoin-gruppen og 110 dyr i phenobarbital-gruppen). Stigende doser af phenobarbital blev forbundet med stigende niveauer af leverenzymerne ALT, AP, AST, GGT, og GLDH. Til sammenligning steg ingen af de fem enzymer med stigende doser af imepitoin. En lille stigning i kreatinin-værdier sammenlignet med startværdi blev observeret i de imepitoin-behandlede hunde. Dog forblev den øvre grænse for konfidensintervallet for kreatinin indenfor referenceområdet ved alle undersøgelser. Derudover blev færre bivirkninger bemærket for polyuria (10% vs 19%), polydipsia (14% vs 23%) og udpræget sedation (14% vs 25%) ved sammenligning af imepitoin med phenobarbital. Der henvises til punkt 4.6 i produktresumeet for yderligere oplysninger om bivirkninger.

I et feltforsøg i USA, sammenlignedes effekten af imepitoin som fast dosis på 30 mg/kg 2 gange daglig, i forhold til placebo hos 151 hunde med idiopatisk epilepsi gennem en behandlingsperiode på 84 dage. Andelen af hunde, der var frie for 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 placebo gruppen. 25% af hundene responderede ikke på behandlingen med imepitoin (samme eller øget hyppighed af anfald).

Kliniske forsøg med støjfobi
I et placebokontrolleret feltforsøg med en behandlingsvarighed på 3 dage blev effekten af imepitoin undersøgt hos hunde, som havde fået konstateret støjfobi under det traditionelle nytårsfyrværkeri. Til effektanalysen blev 226 hunde (104 imepitoin, 122 placebo) medtaget (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 effekt af forsøgsbehandlingen (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 effekt var signifikant højere i imepitoin gruppen end i placebogruppen (odds-ratio = 4,689, $p < 0,0001$, 95 % CI [2,79;7,89]).
2. Ejerrapporterede målinger af angstsymptomerne hos deres hunde (baseret på Lincoln Sound Sensitivity Scale) under en støjhændelse: Sumscorerne 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].

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Absorption
Farmakokinetiske studier indikerer, at imepitoin absorberes godt (> 92%) efter oral administrering, og at der ikke forekommer nogen udtalt first pass-metabolisme. Efter oral administrering 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 µg/ml. Samtidig adminstrering 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 imepitoins terapeutiske dosisinterval.
Imepitoin har en relativt høj distributionsvolumen (579 til 1548 ml/kg). Imepitoins *in vivo* plasma-proteinbinding i hunde er lav (60 til 70%). Derfor forventes der ingen interaktion med stærkt proteinbundne substanser. Der forekommer ingen akkumulation af imepitoin i plasma efter gentagen administrering, når først 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 oksidativ 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.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose
Magnesiumstearat
Natriumstivelsesglycolat

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Pakningsstørrelser på 30, 100 eller 250 tabletter i polyethylenflaske af høj densitet med børnesikret lukning.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
TYSKLAND

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS 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)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:	25.02.2013
Dato for seneste fornyelse af markedføringstilladelse:	21.11.2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.